

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde
Klinik für Neurologie mit Poliklinik der Philipps - Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

Pupillenveränderungen bei Migräne

INAUGURAL DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps - Universität Marburg
vorgelegt
von

Veit Mylius

aus Wolfen

Marburg 2002

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps - Universität Marburg am
7.03.2002.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Arnold

Referent: PD Dr. med. H.-J. Braune

Koreferent: Prof. Dr. med. P. Kroll

1. EINLEITUNG	3
1.1. Migräne.....	4
1.1.1. Diagnostik.....	4
1.1.2. Ätiologie.....	5
1.1.3. Epidemiologie	7
1.2. Untersuchungen des vegetativen Nervensystems	7
1.3. Grundlagen zur Anatomie und Physiologie der Pupille	9
1.3.1. Funktion und Innervation der pupillomotorischen Muskeln	9
1.3.2. Die Lichtreaktion	11
1.3.3. Die Naheinstellungsreaktion (Konvergenzreaktion)	13
1.3.4. Der vegetative Tonus.....	13
1.3.5. Reizmydriasis / Reizmiosis	13
1.3.6. Anisokorie.....	14
1.4. Das vegetative Nervensystem bei Migräne	14
1.4.1. Pupillenveränderungen im Anfall bei Migräne	14
1.4.2. Pupillenveränderungen im Intervall zwischen Migräneanfällen	15
1.4.3. Weitere Beobachtungen zu Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems bei Migräne	16
1.5. Ziel der Untersuchung.....	17
2. METHODEN	19
2.1. Die Pupillometrie	19
2.1.1. Das Funktionsprinzip der Infrarot – Video – Pupillographie	19
2.1.2. Geräteeinstellungen.....	19
2.1.3. Einflußgrößen der Pupillenmessung.....	23
2.2. Vorversuche.....	26
2.2.1. Dunkeladaptation.....	26
2.2.2. Hell- und Dunkeladaptation	27
2.2.3. Retest-Variabilität	28
2.2.4. Aufmerksamkeit.....	29
2.2.5. Stimulushelligkeit.....	29
2.2.6. Reaktion auf einen Schmerzstimulus.....	30
2.2.7. Schmerzstimulus nach Dunkeladaptation.....	33
2.2.8. Habituation der Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus	35
2.2.9. Zusammenfassung der Vorversuche	36
2.3. Die sympathische Hautantwort	38
2.4. Die visuelle Schmerzskala.....	40
2.5. Untersuchung an Patienten mit Migräne.....	41
2.5.1. Methodik und Probanden.....	41
2.5.2. Versuchsdurchführung.....	44

2.6. Erstellung von Normwerten des Pupillendurchmessers	45
2.6.1. Methodik und Probanden.....	45
2.6.2. Versuchsdurchführung.....	46
2.7. Statistische Methoden.....	47
2.8. Kritik der Methode	47
 3. ERGEBNISSE	 49
3.1. Messung des Pupillenlichtreflexes	49
3.1.1. Der Pupillenlichtreflex	49
3.1.2. Pupillenreaktion auf einem Lichtreiz von vier Sekunden.....	55
3.2. Messung der Pupillenreaktion, der sympathischen Hautantwort und der visuellen Schmerzskala bei elektrischem Stimulus.....	57
3.2.1. Die Pupillenreaktion.....	57
3.2.1. Sympathische Hautantwort.....	61
3.2.3. Visuelle Schmerzskala.....	63
3.3. Erstellung von Normwerten	65
 4. DISKUSSION	 67
4.1. Veränderungen des Pupillenlichtreflexes	67
4.1.1. Messung des Pupillendurchmessers als diagnostischer Test für Migräne..	67
4.1.2. Sympathisch bestimmte Parameter des Pupillenlichtreflexes.....	67
4.1.3. Parasympathisch bestimmte Parameter des Pupillenlichtreflexes.....	69
4.1.4. Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus von vier Sekunden Dauer	71
4.2. Pupillenreaktion, sympathische Hautantwort und visuelle Schmerzskala bei elektrischem Stimulus.....	71
4.2.1. Die Pupillenreaktion.....	71
4.2.2. Die sympathische Hautantwort - generalisierte oder lokale sympathische Unterfunktion ?	72
4.2.3. Visuelle Schmerzskala.....	73
4.3. Normwerte.....	74
4.4. Ausblick.....	75
 5. ZUSAMMENFASSUNG.....	 76
6. LITERATUR	
7. ANHANG	

1. EINLEITUNG

Über die Hälfte der Bevölkerung leidet unter wiederholt auftretenden Kopfschmerzen (25). Ungefähr 40 Prozent der Erkrankten klagen über Spannungskopfschmerzen. Bei etwa 20 Prozent liegt ein Migränekopfschmerz vor (25). Die verschiedenen Kopfschmerzformen wurden 1988 durch die International Headache Society (IHS) systematisch aufgelistet (29, Tab.1.1.). In der vorliegenden Studie werden anhand von Pupillenmessung und sympathischer Hautantwort Veränderungen des vegetativen Nervensystems bei Migräne untersucht, um die Entstehung von Migräne besser zu verstehen.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Migräne<ul style="list-style-type: none">Migräne ohne AuraMigräne mit Aura2. Spannungstyp - Kopfschmerz<ul style="list-style-type: none">EpisodischChronisch3. Clusterkopfschmerz und chronische paroxysmale Hemikranie4. Verschiedene Kopfschmerzformen ohne strukturelle Läsion<ul style="list-style-type: none">Idiopathischer stechender KopfschmerzKopfschmerz durch äußeren DruckKopfschmerz durch äußere KältestimulationBenigner HustenkopfschmerzBenigner Kopfschmerz durch körperliche AnstrengungKopfschmerz bei sexueller Aktivität5. Kopfschmerz nach Kopfverletzung6. Kopfschmerz bei Gefäßstörungen7. Kopfschmerz bei nichtvaskulären intrakraniellen Leiden8. Kopfschmerz im Zusammenhang mit Substanzen9. Kopfschmerzen bei Infektionen außerhalb des Kopfes10. Kopfschmerz bei metabolischen Störungen11. Kopfschmerz oder Gesichtsschmerz bei Störungen von Strukturen des Kopfes oder des Gesichtes12. Kopfnuralgien13. Nichtklassifizierbarer Kopfschmerz |
|--|

Tab.1.1. Einteilung der Kopf- und Gesichtsschmerzen gemäß der International Headache Society, (29).

1.1. Migräne

Die häufigste Form einer Migräne mit etwa 80 Prozent ist die Migräne ohne Aura (common migraine). Migräne mit Aura (früher Migraine accompagnée oder klassische Migräne) kommt in ungefähr 15 Prozent der Fälle vor (25). Es gibt noch weitere jedoch seltene Formen von Migräne. Migräne ohne Aura äußert sich durch rezidivierenden einseitigen Kopfschmerz. Der Schmerz hat einen pulsierenden Schmerzcharakter und wird von vegetativen Symptomen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen begleitet. Es kann auch eine Phono- oder Photophobie auftreten (51). Ein Schmerzanfall dauert vier bis 72 Stunden an und wird durch körperliche Aktivität verstärkt. Bei Migräne mit Aura liegen zusätzlich neurologische Ausfälle vor (51).

1.1.1. Diagnostik

Die Diagnostik von Migräne stützt sich hauptsächlich auf die Anamnese. Andere Ursachen können durch weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen werden. Durch die Klassifikation der International Headache Society kann eine geklagte Kopfschmerzform einer Migräne zugeordnet werden (29, Tab.1.2.). Um die Diagnostik zu vereinfachen, wird z.B. der Kieler Kopfschmerzfragebogen verwendet (24). Alle Kriterien der IHS werden damit erfragt, so daß die Migräne vom Spannungskopfschmerz abgegrenzt werden kann (Anhang 3). Mit einem weiteren Fragebogen fragen wir nach anderen Kopfschmerzformen (Anhang 2).

1.1. Migräne ohne Aura

- A. Wenigstens fünf Attacken unter den B-D angeführten Bedingungen.
- B. Kopfschmerzattacken mit einem unbehandelten oder erfolglos behandelten Verlauf von vier bis 72 Stunden Dauer (Anmerkung: Bei Kindern unter 15 Jahren können Attacken zwei bis 48 Stunden dauern. Falls der Patient einschläft und ohne Migräne wieder aufwacht gilt als Dauer der Attacke die Zeit bis zum Aufwachen).
- C. Wenigstens zwei der nachfolgend angeführten Charakteristika:
 - 1. einseitiger Kopfschmerz,
 - 2. pulsierender Schmerzcharakter,
 - 3. mäßige bis starke Schmerzintensität, die übliche Tagesaktivitäten erschwert oder unmöglich macht,
 - 4. Verstärkung beim Treppen steigen oder bei üblicher körperlicher Aktivität.
- D. Während des Kopfschmerzes wenigstens eine der nachfolgend aufgeführten Begleiterscheinungen:
 - 1. Übelkeit und/oder Erbrechen
 - 2. Photophobie und Phonophobie
- E. Wenigstens eine der nachfolgend aufgeführten Bedingungen:
 - 1. Vorgeschichte, körperliche und neurologische Untersuchung geben keinen Hinweis auf eine der Erkrankungen, die in den Gruppen fünf bis elf aufgelistet sind (Tab.1.1).
 - 2. Vorgeschichte und/oder körperliche und/oder neurologische Untersuchung lassen an eine derartige Erkrankung denken, die aber durch weiterführende Untersuchungen ausgeschlossen wird.
 - 3. Eine der Erkrankungen aus den Gruppen fünf bis elf liegt vor, aber die Migräneattacken sind nicht erstmalig in einer engen zeitlichen Verbindung mit dieser Erkrankung aufgetreten.

Tab.1.2. Migräne ohne Aura, Kriterien der IHS (29).

1.1.2. Ätiologie

Es gibt eine umfangreiche Forschung zur Pathogenese der Migräne. Biochemisch-humorale Faktoren, zentralnervöse Faktoren, Blutplättchen und die Gefäßzirkulation spielen neben genetischen, psychologischen (63) und äußeren Faktoren eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Migräne (25, 48). Zwei wichtige Theorien über die Entstehung von Migräne werden im folgenden dargestellt.

1.1.2.1. Neurogene Entzündung

Durch erhöhte Schmerzempfindlichkeit von Nervenendigungen des N. trigeminus kommt es zur Freisetzung von vasoaktiven Polypeptiden, die eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen (25). Die Freisetzung kann durch periphere Reize aktiviert werden (z.B. Blutdruckschwankungen). Im Laufe der Entzündung kommt es zu einer Anschwellung der Gefäßwände und damit über eine Lumenverminderung zu einer verminderten Durchblutung. Durch Ausbreiten der Entzündung auf die Gefäßwand wird diese für das Plasma durchlässig. Infolge der Plasmaextravasation gelangen Polypeptide (z.B. Bradykinin) an freie Nervenendigungen und lösen dort den Schmerz aus.

Neuere Ergebnisse weisen auf eine Herabsetzung der antinozizeptiven Hirnstammfunktion hin (67). Dadurch könnte es zu einer Änderung des zerebralen Gefäßtonus kommen und eine Freisetzung vasoaktiver Substanzen (CRGP, Substanz P und Serotonin) mit Aktivierung von Prostaglandinen könnte dann zu einer aseptischen perivaskulären Entzündungsreaktion führen.

1.1.2.2. Humoral-vaskuläre Theorie

Zentralnervöse Faktoren sind für die Entstehung der Migräne mitverantwortlich (25, 37, 48). Dem Hypothalamus, der durch biologischen Rhythmus, Streß, Traumata und Stoffwechselfaktoren beeinflusst wird, kann eine Steuerfunktion zukommen. Verbindungen zu den Kerngebieten des Hirnstammes können die Entstehung und Schmerzverarbeitung modulieren. Über Bahnen zum großen Raphekern wird die Schmerzverarbeitung im Hinterhorn und im Trigeminskern reguliert. Die Stimulation des Locus coeruleus könnte eine Freisetzung von Katecholaminen aus der Nebenniere bewirken. Katecholamine erhöhen den Spiegel freier Fettsäuren und darüber die Thrombozytenaktivität. Thrombozyten wiederum geben 5-HT (5-HT = 5-Hydroxytryptophan = Serotonin) ab und bewirken eine Vasokonstriktion der temporalen Gefäße. Nach Abbau von 5-HT liegt ein Mangel vor, und es entsteht eine schmerzhafte Vasodilatation. Die Extravasation von schmerzinduzierenden Substanzen wird möglich.

1.1.3. Epidemiologie

Die Prävalenz von Kopfschmerzen in der Bevölkerung wird zwischen 43 Prozent (65) und 72 Prozent (25) angegeben. Der Anteil von Migräne bei letztgenannter Studie lag bei 27 Prozent der Stichprobe, 38 Prozent der Befragten gaben Kopfschmerzen vom Spannungstyp an. Einer weiteren Studie zufolge liegt die Häufigkeit von Migräne bei Frauen zwischen zwölf und 14 Prozent, bei Männern zwischen sechs und neun Prozent (55). Frauen sind im Verhältnis zwei zu eins häufiger als Männer betroffen (10, 25). Bei Kindern liegt die Prävalenz bei zwei bis vier Prozent. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Frauen erkranken bereits in der Pubertät. Bei Männern liegt das Erkrankungsalter häufig zwischen 20-30 Jahren. Der Höhepunkt der Häufigkeit und Schwere der Attacken wird in der Regel zwischen 35 und 45 Jahren erreicht.

1.2. Untersuchungen des vegetativen Nervensystems

Da bei Migräne vegetative Symptome häufig sind, ist ihre Erfassung und Messung hilfreich. Untersuchungen des vegetativen Nervensystems sind nicht einfach durchzuführen. Sie unterliegen verschiedenen unspezifischen Einflußfaktoren. Hier sind Verfahren aufgeführt, die eine hohe Sensitivität, Spezifität, Reproduzierbarkeit, Sicherheit und Nützlichkeit haben (4).

Parasympathische Testung:

Die Herzfrequenzanalyse unter Hyperventilation, tiefer Atmung, während des Valsalva-Manövers und im Stehen sind Methoden, um den vegetativen Tonus zu bestimmen (6, 28, 56). Ziel dieser Testung ist die Erkennung einer kardiovaskulären autonomen Neuropathie.

Sympathische Testung:

Beat to beat blood pressure (BP): Blutdruck bei Valsalva Manöver.

Sustained hand grip test: anhaltender Handgriff Test mit Bestimmung von Blutdruck und Herzfrequenz.

Die Puls-und Blutdruckvariation während der Orthostase Reaktion ist ein weiteres Verfahren (Schellong-Test).

Es wird zur Diagnostik der orthostatischen Hypotonie eingesetzt. Bei der Diagnostik eines Parkinson-Syndroms kann durch vegetative Beteiligung eine Multisystematrophie festgestellt werden (40).

Zur sudomotorischen Messung des peripheren sympathischen Nervensystems werden folgende Verfahren verwendet:

Der quantitative sudomotorische Axon reflex (QSART),
der thermoregulatorische Schweiß Test (TST),
die sympathische Hautantwort (SSR).

Ihre Bedeutung liegt unter anderem in der Früherkennung der diabetischen autonomen Neuropathie (12).

Außerdem kann das sympathische und parasympathische Nervensystem mit der Pupillometrie untersucht werden (69). Da der M. dilatator pupillae sympathisch und der M. sphincter pupillae parasympathisch innerviert wird, können vegetative Tonusveränderungen die Pupillomotorik beeinflussen. Mit der Messung von Pupillendurchmesser und von Parametern des Pupillenlichtreflexes können vegetative Tonusveränderungen erfaßt werden.

Bei der Pupillometrie werden verschiedene Verfahren angewendet (2). In den letzten Jahren erfolgte eine Entwicklung der Pupillometrie über die Fotografie zum Aufzeichnen der Pupille und ihrer Reaktionen mit einer Videokamera. Das beste Verfahren bisher ist die Infrarot – Video - Pupillographie, da hier mit einer hohen Meßfrequenz gemessen werden kann. Die Messung wird dadurch genauer. Die Bedeutung der Pupillometrie liegt vor allem in der Diagnostik der Anisokorie (Seitenunterschied des Pupillendurchmessers). Die möglichen Ursachen können mit Hilfe pharmakologischer Testung differenziert werden. Seit einiger Zeit kann ein Vigilanztest durchgeführt werden (70), der sich besonders zur Diagnostik des Schlafapnoe-Syndroms eignet. Bei Ermüdung wird die Pupille zunehmend enger und beginnt mit zunehmender Amplitude und abnehmender Frequenz zu schwingen. Die Frequenz der Schwingungen kann berechnet werden.

1.3. Grundlagen zur Anatomie und Physiologie der Pupille

Normalerweise sind beide Pupillen des menschlichen Auges rund und etwa gleich weit. Die Brechkraft der Linse und die Pupillenweite können durch glatte Muskeln verändert werden. Der Pupillendurchmesser nimmt mit dem Lebensalter ab. Die Ursache dafür kann eine generelle Verminderung der Stoffwechselvorgänge mit zunehmendem Alter sein.

1.3.1. Funktion und Innervation der pupillomotorischen Muskeln

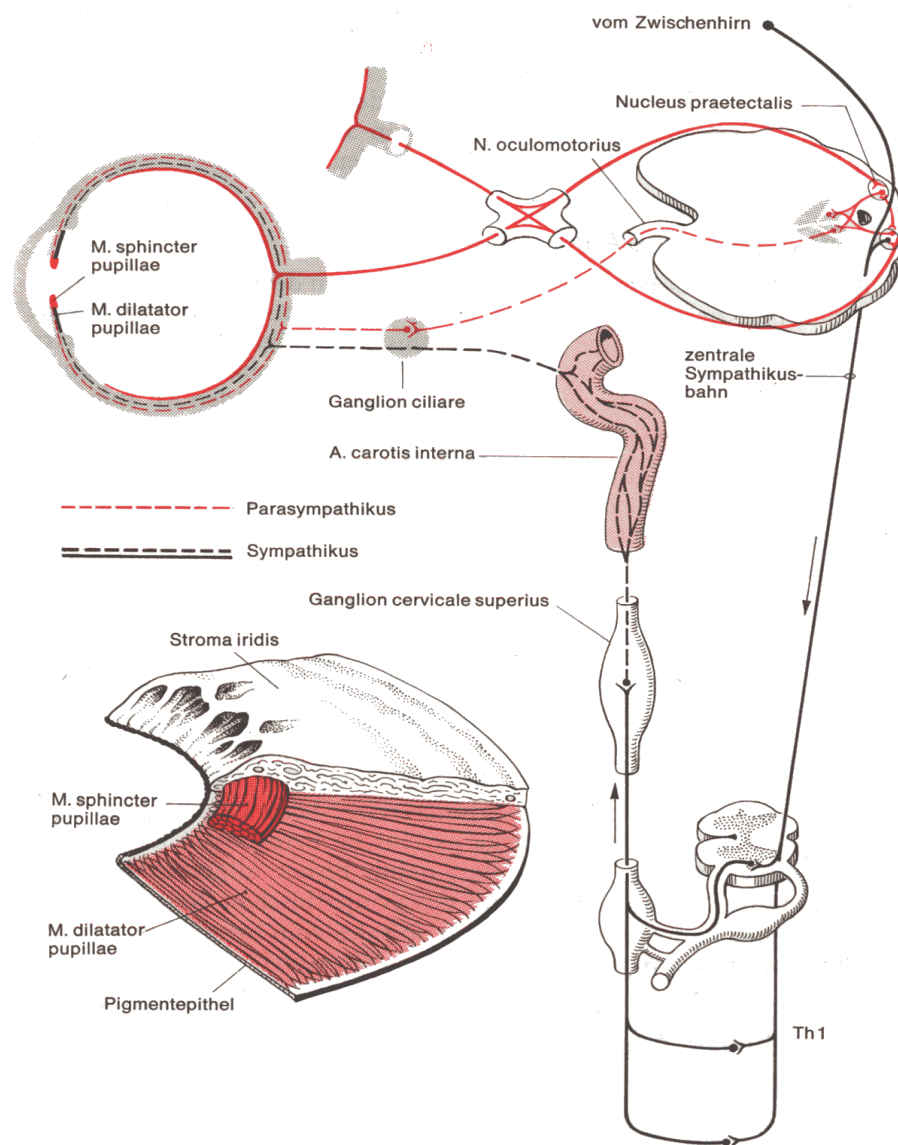


Abb.1.1. Die parasympathische und sympathische Innervation der inneren Augenmuskeln (21).

Die Pupillenreaktion wird von zwei glatten Muskelsystemen in der Iris bewirkt (21). Durch Kontraktion des ringförmigen M. sphincter pupillae wird die Pupille enger (Miosis), während die Kontraktion des radial zur Pupille angeordneten M. dilatator pupillae die Pupille erweitert (Mydriasis), (Abb. 1.1.). Der M. sphincter pupillae wird durch parasympathische Nervenfasern innerviert, die ihren Ursprung im Ganglion ciliare hinter dem Auge haben. Die präganglionären Fasern stammen von pupillomotorischen Neuronen des Edinger-Westphal-Kerns, dem vegetativen Okulomotoriuskern im Hirnstamm, und ziehen mit den übrigen Fasern des N. oculomotorius in die Orbita. Der Aktivitätszustand der pupillomotorischen Neurone des Edinger-Westphal-Kerns wird durch Nervenzellen der prätektalen Region kontrolliert. Dort enden Axone aus der Ganglienzellschicht der Retina und aus dem visuellen Kortex (Area 18,19). Der Edinger-Westphal-Kern unterliegt dem inhibitorischen Einfluß übergeordneter kortikaler und limbischer Systeme (44, 58). Im Schlaf sind die Pupillen eng, weil die hemmenden Einflüsse gemindert sind (32). Übergeordnetes Zentrum der parasympathischen Effenzen ist der Hypothalamus. Im oral-medialen Hypothalamusteil (Nucleus supraopticus und Nucleus praeopticus) löst Reizung, neben anderen parasympathischen Reaktionen, konstant Miosis aus. Miosis läßt sich auch von vielen Reizorten im limbischen System und der Hirnrinde auslösen. Auch das Kleinhirn und der Vestibularapparat können Einfluß nehmen. Ein akuter vestibulärer Schwindel bewirkt stets eine Miosis (32).

Der M. dilatator pupillae wird durch sympathische Nervenfasern innerviert, deren Erregung von Neuronen im ziliospinalen Zentrum des Rückenmarkes in Höhe des achten Zervikalsegmentes und des ersten bis zweiten Thorakalsegmentes abhängt. Der Aktivierungszustand des ziliospinalen Zentrums hängt von der allgemeinen vegetativen Tonuslage ab. Die Axone des ziliospinalen Zentrums ziehen über die Hals-Sympathikus-Kette zum Ganglion cervicale superius. Dort erfolgt die synaptische Umschaltung auf die postganglionären Neurone, deren Axone entlang der A. carotis interna und der A. ophthalmica in die Orbita ziehen und über die Ziliarnerven das Auge erreichen (58). Von diversen Strukturen der Großhirnrinde und des limbischen Systems sind kontralaterale sympathische Reizeffekte mit Mydriasis auslösbar. Die Erregungen erreichen die

absteigenden sympathischen Bahnen vorwiegend über den Hypothalamus (32).

1.3.2. Die Lichtreaktion

Bei konstanter Umweltbeleuchtung ist die Pupillenfläche proportional zur Lichtmenge, die pro Zeiteinheit in das Auge eintritt. Die Pupillen sind um so weiter, je geringer die Umwelleuchtdichte ist. Werden bei Tageslicht die Augenlider geschlossen und danach wieder geöffnet, werden die Pupillen enger. Bei der Belichtung eines Auges verengt sich nicht nur das betroffene Auge (direkte Lichtreaktion), sondern auch das nicht belichtete Auge (konsensuelle Lichtreaktion), (58).

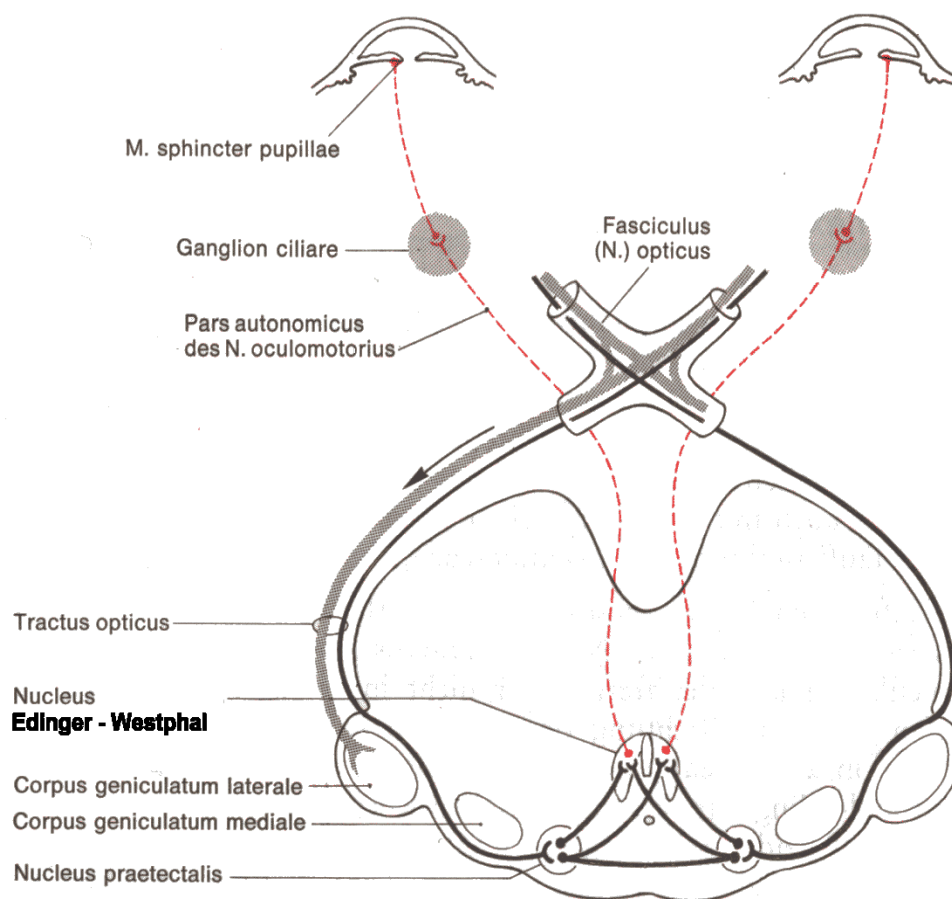


Abb.1.2. Schematische Darstellung des Lichtreflexbogens (21)

Der Lichtreflex ist über afferente Fasern aus der Netzhaut verschaltet (Abb.1.2.,

(21)). Sie gelangen zum Corpus geniculatum laterale (= seitlicher Kniehöcker), dort wird das 3. Neuron auf das 4. Neuron umgeschaltet und gelangt über die Sehstrahlung zur Sehrinde. Ein kleiner Teil der Fasern gelangt ohne Umschaltung zum Colliculus superior der Vierhügelplatte (Nucleus praetectalis) (33). Dort wird das Steuerzentrum der Pupillenreaktion lokalisiert. Die Weiterleitung erfolgt gekreuzt und ungekreuzt zum Edinger-Westphal-Kern des N. oculomotorius, der den M. sphincter pupillae innerviert. Diese Anatomie wurde bereits von Wernicke im Jahre 1883 beschrieben (68).

Nach Loewenfeld haben verschiedene anatomische Systeme Einfluß auf die Pupillenreaktion (42): Eine Konstriktion der Pupille kann durch direkte Kontraktion des parasympathisch innervierten M. sphincter pupillae oder indirekt durch Abschwächung der Inhibition des Edinger-Westphal-Kerns bewirkt werden. Die Redilatation der Pupille kann durch direkte Dilatation des sympathisch innervierten M. dilatator pupillae oder aber indirekt durch verstärkte zentrale Inhibition des Edinger-Westphal-Kerns zustande kommen. Der direkte Einfluß des Parasympathikus bei der Redilatation kann vernachlässigt werden (43).

Nach Wilhelm ist der Parasympathikus vor allem für die Lichtreaktion und die Konvergenzreaktion zuständig. Der Pupillendilatator beschleunigt lediglich die Wiedererweiterung. Wichtig ist der M. dilatator außerdem bei der Regulierung der Grundweite, die neben der Helligkeit anderen Einflüssen unterworfen ist. "Zentrale Hemmung und Sympathikus darf man gemeinsam als ein System zur Grundweitenregulierung ansehen, während sich der Parasympathikus für die Lichtreaktion und Nahsynkinesie verantwortlich zeichnet." (71). Die Redilatationsphase der Lichtreaktion setzt sich aus zwei Abschnitten zusammen. Einem schnellen, frühen Anteil symmetrisch zur Endphase der Konstriktion, der durch die Hemmung des parasympathischen Edinger-Westphal-Kernes im Hirnstamm zustande kommt (69). Der langsame, späte Abschnitt, etwa bei 1500 ms beginnend, entsteht durch die direkte Sympathikuswirkung. Untersuchungen des Horner-Syndroms zeigen, daß die Redilatation am Ende sympathisch bedingt ist (62, 69). Beim Horner-Syndrom war auf dem betroffenen Auge die Zeit, um drei Viertel der Ausgangsgröße zu erreichen, verlängert (62).

Heller hingegen vermutet, daß die Redilatation wie auch die Konstriktion primär

parasympathisch bestimmt ist (30). Die Redilatation kann durch zentrale Inhibition des Edinger-Westphal-Kernes erfolgen, dadurch wird der M. dilatator pupillae weniger parasympathisch inhibiert. Heller fand pharmakologisch keinen Hinweis auf vermehrte alpha-adrenerge Aktivität während der Redilatation, die eine direkte sympathische Aktivierung anzeigen würde.

Wilhelm zeigte passend dazu, daß auch bei Ausfall der sympathischen Funktion eine Erweiterung auf psychosensorische Reize erfolgt. Die Amplituden der Pupillenerweiterungen nehmen ab (71).

1.3.3. Die Naheinstellungsreaktion (Konvergenzreaktion)

Die Pupillenweite hängt auch von der Entfernung des gerade fixierten Gegenstandes ab. Blickt die Versuchsperson zunächst in die Ferne und danach auf einen Gegenstand in 30 cm Entfernung, so werden die Pupillen enger. Außerdem konvergieren die Sehachsen beider Augen und die Brechkraft der Linse nimmt zu (58).

1.3.4. Der vegetative Tonus

Bei Dominanz parasympathischer Einflüsse (in Ruhe, im Schlaf, bei Ermüdung) sind die Pupillen relativ eng, bei sympathischer Erregung (am Tage, bei Aktivität) eher weitgestellt. Affekte sowie Erregungen des limbischen Systems sind an der Pupillenweite ablesbar. Schreck, akuter Stress, freudige Überraschung und Schmerzreize bewirken eine Mydriasis. Unlustbetonte, eklige und andere unangenehme Ereignisse sowie mühsam beherrschte Wut führen meist zur Miosis (32).

1.3.5. Reizmydriasis / Reizmiosis

Jede periphere Irritation des sympathischen Neurons führt zu einer ipsilateral betonten Reizmydriasis. Bei diversen internistischen Erkrankungen wird der Grenzstrang irritiert (z. B. Pankreas oder Magenerkrankung). Meistens allerdings ist die Reizmydriasis Folge eines Traumas im Kopf-Hals-Bereich (32). Eine Reizmydriasis kann auch als Folge von Schmerz auftreten. Eine Iritis z.B. bewirkt eine Reizmiosis, ein Glaukomanfall eine Mydriasis.

1.3.6. Anisokorie

Die Anisokorie ist eine Seitendifferenz der Pupille von mehr als einem Millimeter. Bei Pupillenstörungen werden afferente und efferente Störungen unterschieden (70). Bei afferenten Störungen tritt nie eine Anisokorie auf. Sie können durch den Wechselbelichtungstest festgestellt werden (70). Bei einer einseitigen efferenten Pupillenstörung tritt hingegen häufig eine Anisokorie auf.

Wenn die Anisokorie im Hellen zunimmt, ist die weitere Pupille gestört. Die Störung liegt im Bereich des Sphinkters oder der parasympathischen Innervation. Ursachen können Tumore, Aneurysmen oder die Pupillotonie (Adie-Syndrom) sein. Bei der Pupillotonie kann mit 0,1 % iger Pilocarpin-Lösung eine Denervierungshypersensibilität festgestellt werden. Nimmt die Anisokorie im Dunkeln zu, so ist die engere Pupille gestört. Es handelt sich hierbei entweder um eine Fehlfunktion des Dilatators (Horner-Syndrom) oder um eine physiologische Anisokorie. Der Verdacht eines Horner-Syndroms besteht bei einer Anisokorie von 0,3-1 mm. Die Unterscheidung kann mit Hilfe von Kokain-Tropfen durchgeführt werden. Wenn eine Stunde nach Applikation von 5-10% iger Kokainlösung eine Anisokorie von über einem Millimeter bleibt, wird von einem Horner Syndrom gesprochen. Bei einer Läsion des 3. Neurons erweitert sich die betroffene Seite durch Pholedrin weniger stark. Ursachen dafür können der Cluster Kopfschmerz, ein Sinus-Cavernosus-Syndrom oder eine Karotidisdissektion sein. Ursachen für die Läsion des 1. oder 2. Neurons liegen im Hirnstamm im HWS-Bereich oder im Mediastinum.

1.4. Das vegetative Nervensystem bei Migräne

Im Anfall und im migränefreien Intervall sind Pupillenveränderungen bei Migränikern festgestellt worden.

1.4.1. Pupillenveränderungen im Anfall bei Migräne

Im Anfall werden ein peripheres Horner-Syndrom (31), ein Adie-Syndrom (54) oder aber eine homolaterale Mydriasis beschrieben (16). Mit Adie-Syndrom wird eine Pupillotonie (verzögerte Reaktion auf Lichteinfall mit tonischer Wiederer-

weiterung bei erhaltener Konvergenz) bezeichnet. Oft tritt es in Verbindung mit einzelnen erloschenen Muskeleigenreflexen auf (32). Als Ursachen werden eine mesodienzephalie Entzündung und eine zurückliegende Herpes-Simplex-Infektion diskutiert. Durch die virale Infektion kann das Ganglion ciliare irreversibel geschädigt sein. Damit wird der M. sphincter pupillae fehlerhaft innerviert. Das periphere Horner-Syndrom ist Folge einer einseitigen Schädigung oder Funktionsstörung des zervikalen Sympathikus mit den Symptomen Miosis und Ptosis. Ein Enophthalmus kann durch die engere Lidspalte vorgetäuscht werden. Es ist häufiger beim Cluster Kopfschmerz als bei Migräne zu finden (25).

Nach De Marinis sind die Veränderungen nach Applikation von direkten und indirekten Sympathomimetika nur innerhalb der ersten Woche nach einem Anfall nachzuweisen (14). Nach sieben Tagen zeigte sich eine Abnahme der veränderten Reaktion und nach 14 Tagen wurde keine Veränderung mehr festgestellt.

Drummond zufolge dilatiert die Pupille der betroffenen Seite im Migräneanfall bei Dunkeladaptation langsamer und weniger stark (19). Auf der Seite des Kopfschmerzes wurde im Anfall eine stärkere Erwärmung festgestellt (19). Es wird eine verminderte sympathische Vasokonstriktion vermutet.

1.4.2. Pupillenveränderungen im Intervall zwischen Migräneanfällen

Es wird eine vermehrte Anisokorie und ein geringerer Pupillendurchmesser im Intervall bei Migräne beschrieben (8, 15, 19). Nach Drummond dilatiert die Pupille der betroffenen Seite im Intervall bei Dunkeladaptation langsamer und weniger stark (19). Diese Ergebnisse werden als Beleg für einen lokal verminderten sympathischen Tonus betrachtet.

Unter der Annahme einer sympathischen Tonusverminderung im Intervall wurde nach Gabe eines alpha-1-Sympathomimetikums (Phenylephrin) eine verstärkte beidseitige Mydriasis beobachtet (8, 9, 23). Die Zahl der alpha-1-Rezeptoren am M. dilatator pupillae nimmt zu, wenn wenig sympathische Transmitter vorliegen, so daß eine verstärkte Mydriasis auf Gabe eines alpha-1-Sympathomimetikums folgt. Nach Applikation von Guanethidin (Noradrenalin

Freisetzung, Hemmung der Noradrenalin Wiederaufnahme) wurde bei Migräne im Intervall ebenfalls eine beidseitig verstärkte Miosis beobachtet (23). Bei Gabe eines indirekten Sympathomimetikums (Fenfluramin) wurde eine geringere Reaktion der Pupille festgestellt (23).

1.4.3. Weitere Beobachtungen zu Funktionsstörungen des vegetativen Nervensystems bei Migräne

Veränderungen des vegetativen Tonus im migränefreien Intervall wurden mit Hilfe kardiovaskulärer Reflexe festgestellt (Blutdruck bei normalem und tiefem Atemtest und im Valsalva-Manöver, Pulsvariation während der Orthostase-Reaktion und bei isometrischer Arbeit) (6, 28, 56). Sie weisen auf eine leichte generalisierte Verminderung des parasympathischen Tonus und eine stärkere generalisierte Verminderung des sympathischen Tonus hin. Im Migräneanfall könnte der sympathische Tonus erhöht sein, so daß sympathische Neurotransmitter vermehrt verbraucht werden.

Tyramin (in Käse, Rotwein, Schokolade enthalten) wirkt als indirektes Sympathomimetikum und kann bei einigen Migränikern einen Kopfschmerzanfall auslösen (in Abhängigkeit von der MAO-B Aktivität) (25). Nach iatrogenen Blockade des Ganglion stellatum (sympathisches Halsganglion, ganglion cervicale superior) mit einem Lokalanästhetikum entwickelte sich bei einem Patienten eine Migräne mit Aura (38). Als Reaktion auf Streß werden eine sympathische Dysregulation sowie eine sympathische Unterfunktion, beschrieben (63). Stress sowie der Wegfall von Belastungen können einen Migräneanfall auslösen (25). Diese Beobachtungen können im Zusammenhang mit der Entstehung von Migräne gesehen werden, sie weisen auf eine Beteiligung des sympathischen Nervensystems hin. Da β -Blocker erfolgreich in der Prophylaxe von Migräne eingesetzt werden, kann ein Einfluß des sympathischen Nervensystems auf die Entstehung von Migräne vermutet werden (17).

Bei Migräne mit Aura können diese Veränderungen durch neurologische Störungen wie Paresen der Augenmuskeln, motorischen und sensiblen Störungen oder Flimmerskotomen begleitet werden (25). Bei der ophthalmoplegischen Migräne liegen Paresen der Augenmuskeln im Kopfschmerzanfall vor (25).

Beim Spannungskopfschmerz sind nach einer Studie keine signifikanten Veränderungen der Pupille festzustellen (9). Andere Ergebnisse weisen hier auf eine sympathische Tonusverminderung hin (64).

1.5. Ziel der Untersuchung

Mit der Pupillometrie steht ein Verfahren zur Verfügung, mit dem die lokalen Veränderungen des vegetativen Nervensystems, durch die sympathische und parasympathische Innervation der Augenmuskulatur, erfaßt werden können. Diese lokale Innervation kann bei Migräne verändert sein.

Um eine Untersuchung an Patienten mit Migräne durchzuführen, müssen die technischen und methodischen Voraussetzungen für die Untersuchung mit einem Pupillometer geschaffen werden. Da in den bisherigen Studien unterschiedliche Meßbedingungen vorlagen, werden die Meßbedingungen neu festgelegt (40, 41, 69). Da für dieses Gerät keine Normwerte des Pupillendurchmessers vorliegen, werden Normwerte erhoben, um pathologische Abweichungen zu erkennen.

In unserer Studie wird bei Patienten mit Migräne der Pupillenlichtreflex gemessen. Mit den Parametern des Pupillenlichtreflexes stehen Meßgrößen zur Verfügung, mit denen entweder der lokale Tonus des sympathischen oder der lokale Tonus des parasympathischen Nervensystems erfaßt werden kann. In einem weiteren Versuch wird die Reaktion der Pupille auf einen Schmerzstimulus gemessen. Damit wird ein neues Verfahren zur Diagnostik vegetativer Veränderungen getestet. Es soll untersucht werden, ob sich eine sympathische Unterfunktion durch eine verminderte Reaktion der Pupille auf einen Schmerzstimulus objektivieren läßt. Bei diesem Versuch wird zusätzlich die sympathische Hautantwort gemessen.

Mit der Pupillometrie können zentrale Veränderungen des vegetativen Nervensystems erfaßt werden. Diese können mit generalisierten Veränderungen des sympathischen Nervensystems, die mit der sympathischen Hautantwort erfaßt werden, verglichen werden. Es soll weiterhin untersucht werden, ob die Mes-

sung des Pupillendurchmessers zur Diagnostik von Migräne beitragen kann. Die Patienten mit Migräne werden innerhalb einer Woche nach einem Anfall gemessen, um festzustellen, ob die Veränderung des vegetativen Tonus in Zusammenhang mit einem Migräneanfall stehen. Durch diese Versuche sollen Veränderungen der vegetativen Pupilleninnervation bei Migräne festgestellt werden.

Die Nullhypothese lautet: Es liegt keine Veränderungen des vegetativen Nervensystems im Migräneintervall bei Migräne vor, die mit der Pupillometrie oder mit der Messung der sympathischen Hautantwort erfaßbar sind.

2. METHODEN

2.1. Die Pupillometrie

2.1.1. Das Funktionsprinzip der Infrarot – Video – Pupillographie

Die Infrarot – Video – Pupillographie beruht darauf, daß die Pupille mittels einer im nahen infraroten Spektrum empfindlichen Videokamera gefilmt und das Bild computergestützt ausgewertet wird (69). Heute werden CCD Flächen Kameras verwendet, da sie viel kleiner als Vidiconröhrenkameras und bereits infrarot-empfindlich sind (in den normalen Kameras ist ein Infrarotfilter eingebaut). Das Bild wird dann mit einer Bildwandlerkarte digitalisiert.

Der in dieser Studie verwendete Compact-Integrated-Pupillograph ist, basierend auf einer Idee von Alexandridis (2), durch die Firma AMTech® weiterentwickelt worden. Die CCD Videokamera ermöglicht es, die Pupille zu beobachten und das Gerät so auszurichten, daß die Pupille genau auf der horizontalen CCD Meßzeile abgebildet wird. Aus dem zweidimensionalen Bild der Flächenkamera wird von der Zeilenkamera eine Zeile herausgegriffen. Diese wird dann auf die Pupille projiziert. Die Kamera kann eine hohe Meßfrequenz von bis zu 250 Hz erreichen, womit die Genauigkeit der Pupillenmessung zunimmt. Wenn das ganze Bild verarbeitet würde, könnte nur eine Meßfrequenz von 25 Hz erreicht werden. Mit der hohen Meßfrequenz ist es jedoch nicht möglich, die Pupille durch die Software verfolgen zu lassen. Deshalb muß die Kamera genau positioniert werden. Blickbewegungen oder Dezentrierungen senkrecht zur Zeile führen zu Fehlmessungen. Dieser Effekt tritt jedoch erst bei deutlichen Augenbewegungen auf und spielt bei der hohen Meßfrequenz keine Rolle.

2.1.2. Geräteeinstellungen

Bei diesem Pupillometer sind verschiedene Einstellungen möglich. Wir verwenden die Einstellung „Durchmesser – Mode“, „Vigilanz – Mode“ und führen eine Messung mit einem programmierten Lichtstimulus von vier Sekunden Dauer

durch. Außerdem messen wir die Pupillenreaktion auf einen elektrischen Schmerzstimulus.

Im „Durchmesser – Mode“ wird der Pupillenlichtreflex über zwei Sekunden aufgezeichnet. Die Parameter des Pupillenlichtreflexes werden durch ein Programm gemessen. Hier wird eine Helligkeit des Lichtstimulus von 10000 cd/m² mit einer Dauer von 200 ms verwendet. Die Meßfrequenz beträgt 250 Herz. Bei der Untersuchung im „Hellen“ lag für die Probanden eine Helligkeit von 55 Lux vor. Bei „Dunkelheit“ lag die Helligkeit, die durch den Monitor und das Display des Meßgerätes erzeugt wurde, unter einem Lux. Es wurde das in das Auge einfallende Licht mit dem Luxmeter Metrux K ® der Firmen Goerz und Metrawatt gemessen.

Die Messung des Pupillenlichtreflexes erfolgt im „Durchmesser – Mode“, dabei können folgende Parameter berechnet werden:

- Latenz: Zeit vom Stimulusbeginn (t_0) bis zum Beginn der Pupillenreaktion in Millisekunden.
- Reaktionsdauer: Zeit vom Reaktionsbeginn bis zum Erreichen des minimalen Durchmessers in Millisekunden
- Amplitude: maximale Änderung des Pupillendurchmessers in Millimetern
- Anfangsamplitude: Durchmesser der Pupille zu Beginn der Messung in Millimeter
- V-Kontraktion: Geschwindigkeit der Pupillenkonstriktion in mm/s
- V-Dilatation 1: Geschwindigkeit der Pupillendilatation zu Beginn der Dilatationsphase in mm/sec
- V-Dilatation 2: Geschwindigkeit der Pupillendilatation am Ende der Dilatationsphase in mm/s.

Wir verwenden den Pupillendurchmesser, die Latenz, die Amplitude, die Kontraktionsgeschwindigkeit und die zweite Dilatationsgeschwindigkeit, weil sich mit diesen Parametern Veränderungen des vegetativen Tonus am besten darstellen lassen. Pupillendurchmesser und zweite Dilatationsgeschwindigkeit sind sympathisch bestimmte Parameter (62). Latenz, Amplitude, und Kontraktions-

geschwindigkeit werden parasympathisch beeinflusst (71).

Mit einem Tastendruck wird über eine gelbe Leuchtdiode ein Lichtreiz ausgelöst. Ein fokussierter starker Lichtstimulus wird direkt auf die zentrale Netzhaut gegeben. Die Daten der Messung werden dann an den Computer übermittelt und mit üblichen Tabellenkalkulationsprogramm MS Excel 7.0 ® ausgewertet. Es ist auch ein direkter Ausdruck der Messung möglich.

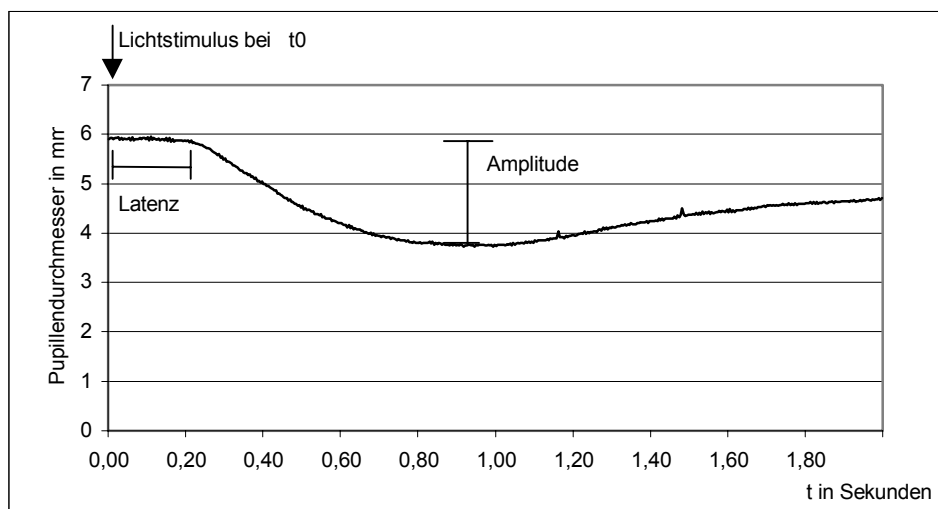


Abb.2.1. Darstellung der Veränderung des Pupillendurchmessers als Reaktion auf einen Lichtstimulus von 10000 cd/m² und 200 ms Dauer bei t_0 . Durchmesser = Pupillendurchmesser der untersuchten Seite bei Meßbeginn in mm (hier etwa 5,8 mm), Latenz = Zeit vom Stimulusbeginn bis zum Beginn der Pupillenreaktion (hier etwa 0,25 sek), Amplitude = Differenz von Pupillendurchmesser bei Meßbeginn und maximaler Verengung (hier etwa 2 mm). Ein gesunder Proband als Beispiel.

Die Programmierung von unterschiedlichen Lichtreizen ist mit diesem Meßgerät ebenfalls möglich. Wir haben einen Lichtstimulus von 10000 cd/m² über vier Sekunden eingestellt, danach wird der Durchmesser über weitere sechs Sekunden aufgezeichnet. Der Durchmesser beider Augen wird am Beginn der Messung und nach zehn Sekunden verglichen. Die Differenz wird bestimmt. Eine einseitig verzögerte Redilatation nach dem Lichtreflex konnte beim Horner-Syndrom festgestellt werden (35). Hier soll dieser Stimulus verwendet werden,

um eine eventuelle sympathische Tonusveränderung festzustellen.

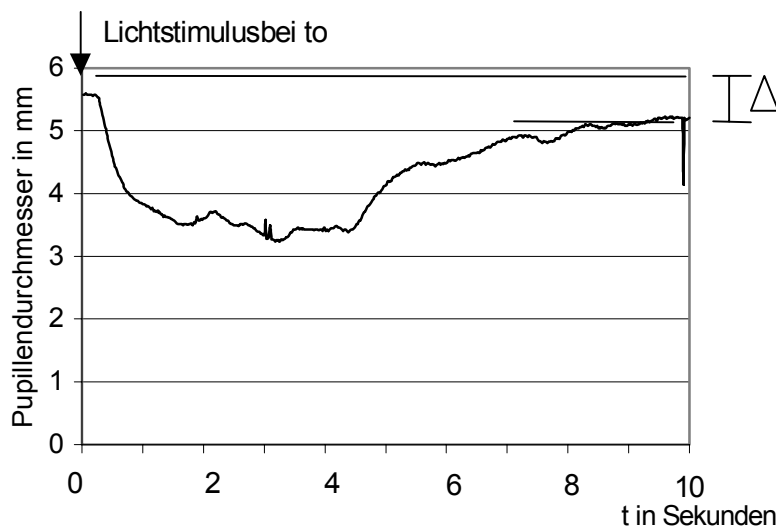


Abb.2.2. Messung der Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus von vier Sekunden Dauer und einer Intensität von 10000 cd/m² über zehn Sekunden; Bestimmung der Differenz (Δ) von Pupillendurchmesser zu Beginn des Lichtstimulus und nach zehn Sekunden; ein gesunder Proband als Beispiel.

Im „Vigilanzmode“ wird der Pupillendurchmesser über 40 Sekunden aufgezeichnet. Die Meßfrequenz beträgt 50 Herz. Dabei ist die Messung des pupillary unrest index (PUI) in Millimetern pro Minute möglich. Mit Hilfe dieses Indexes können Aussagen zur Vigilanz gemacht werden. Die Pupille wird mit zunehmender Müdigkeit enger und beginnt mit zunehmender Amplitude und abnehmender Frequenz zu schwingen (69). Auf die Auswertung des PUI wurde hier jedoch verzichtet. Der „Vigilanz – Mode“ wird in den Vorversuchen zur Bestimmung der Aufmerksamkeit bei Konzentration verwendet.

Um Veränderungen des sympathischen Tonus festzustellen, haben wir die Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer gemessen. Der Schmerzstimulus wird mit einer Elektrode über dem N. medianus am Handgelenk appliziert (12). Die sympathische Innervation durch den Schmerzstimulus verursacht eine Dilatation der Pupille. Bei dieser Messung wird der Durchmesser, die Latenz und die Amplitude untersucht. Der Durchmesser wird zu Beginn der Messung erfaßt, die Amplitude ist die Differenz von Durchmesser und größter Erweiterung der Pupille. Mit der

Latenz wird die Zeit von der Stimulusgabe bis zum Beginn der Erweiterung ermittelt. Da die Latenz nicht einheitlich zu erfassen ist, wurde auf eine Auswertung im Hauptversuch verzichtet. Die Werte wurden graphisch ermittelt.

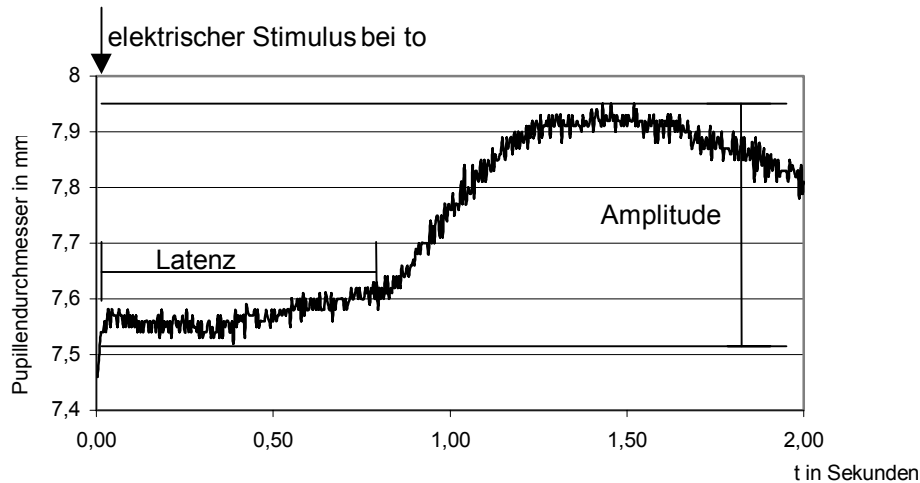


Abb.2.3. Veränderungen des Pupillendurchmessers nach einem elektrischen Stimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer. Der Pupillendurchmesser bei Beginn des Stimulus t_0 wird bestimmt (hier etwa 7,5 mm). Die Latenz ist die Zeit vom Stimulusbeginn bis zum Beginn der Pupillenerweiterung (hier etwa 0,8 Sekunden). Die Amplitude ist die Differenz vom Pupillendurchmesser bei Stimulusbeginn und der maximalen Pupillendilatation (hier etwa 0,4 mm). Ein gesunder Proband als Beispiel.

2.1.3. Einflußgrößen der Pupillenmessung

Die Einflußfaktoren auf die Pupillenmessung müssen vorher erkannt werden. Sie wurden den Literaturangaben entnommen und werden in der folgenden Tabelle dargestellt (Tab.2.1.). Anhand der bekannten Einflußgrößen wurden Ausschußkriterien für die Pupillenmessung festgelegt (Tab.2.2.). Um sie zu erfassen, wurde den Probanden ein Fragebogen vorgelegt (Anhang 1).

1. das Alter:
 - Anstieg des Pupillendurchmessers in der Kindheit bis zum Alter von 20 Jahren durch Wachstum, danach allmähliche Verringerung des Pupillendurchmessers (40)
 - Ungleichmäßigkeiten der Pupillenreaktion im Alter (48)
2. Geschlecht:
 - keinen signifikanten Einfluß auf den Pupillendurchmesser (34)
 - bei Schmerzstimulation ist bei Frauen eine stärkere Mydriasis zu beobachten(22)
3. Veränderungen im Laufe des Tages:
 - Zunahme um ca. 1 mm auf ca. 5.5 mm zwischen fünf und acht Uhr morgens
 - von acht Uhr bis 20 Uhr bleibt der Durchmesser bis auf eine leichte Abnahme zur Mittagszeit weitestgehend konstant
 - die geringsten Veränderungen liegen zwischen 16 Uhr und 20 Uhr
 - ab 20 Uhr fällt der Durchmesser fast kontinuierlich auf das Minimum um fünf Uhr ab (1)
4. auditive/visuelle Reize:
 - Dilatation der Pupille (13)
5. Helligkeit / Adaptationsdauer:

In der Literatur werden Dunkeladaptationszeiten von drei bis 15 Minuten verwendet.
6. Akkomodationsentfernung:

Die Probanden sehen auf das Ohr läppchen des Untersuchers, damit die Augen nicht nah akkomodieren und sich verengen.
7. Myopie (die etwa über vier Dioptrien hinausgeht)
 - Erweiterung des Pupillendurchmessers vermutet (34).
8. Diabetes Mellitus
 - Veränderungen im Rahmen der autonomen Neuropathie (59)
9. Schlafstörungen:

Bei Schlafstörungen im Alter erweitert sich die Pupille bei Dunkeladaptation nicht so stark (53).Bei Müdigkeit verkleinert sich die Pupille und der Hippius (Schwankungen des Pupillendurchmessers) verstärkt sich (45).
10. Schmerz:

Es wurde ein fast linearer Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität und der durch Hemmung des Parasympathikus und Aktivierung des Sympathikus bedingten Dilatation der Pupille festgestellt (47).
11. Medikamente:
 - Beeinflussen das vegetative Nervensystem und somit die Pupillenweite, z. B. Opiate.
 - Medikamente, die direkt auf den Sympathikus oder den Parasympathikus wirken.
 - Antidepressiva und andere Psychopharmaka.
 - Bei einigen Neuroleptika konnten auch Beziehungen zwischen dem Plasmaspiegel und der Pupillenweite festgestellt werden (25, 69).

Tab.2.1. Mögliche Einflußgrößen der Pupillenmessung.

Ausschlußkriterien für die Pupillenmessung (Tab 2.2.):

- Erkrankungen, die die Pupillomotorik beeinflussen (z. B. Polyneuropathien)
- Augenerkrankungen, die die Pupillomotorik beeinflussen (z.B. Iritis, Glaukom)
- Einnahme von Medikamenten mit vegetativen Wirkungen oder Nebenwirkungen (z.B. β -Blocker, Opioide, Theophyllin, Antidepressiva und Neuroleptika)
- starke Schmerzen während der Untersuchung
- schwere Schlafstörungen während der letzten Tage vor der Messung

2.2. Vorversuche

Um die technischen und methodischen Bedingungen der Pupillenmessung mit dem Infrarotpupillometer der Firma AMTech zu untersuchen, wurden einige Vorversuche durchgeführt (33). Die Versuchsbedingungen wurden anschließend festgelegt. Die Vorversuche dienten dazu, die Bedingungen zu definieren, um reproduzierbare Meßergebnisse zu erhalten. Die Lichtreaktion und die Schmerzreaktion der Pupille wurden neben äußeren Einflüssen durch die Versuchsbedingungen bestimmt. An den Vorversuchen nahmen fünf Probanden im Alter von 24-30 Jahren teil. Die Messungen fanden, bis auf die Messung der Aufmerksamkeit, im „Durchmesser – Mode“ statt.

2.2.1. Dunkeladaptation

In diesem Versuch wurde die Lichtreaktion der Pupille im Hellen und im Dunkeln gemessen. Es sollte herausgefunden werden, wie lange die Probanden an die Dunkelheit adaptieren müssen. Vor der Dunkeladaptation mußten die Probanden zehn Minuten an die Raumhelligkeit adaptieren. Die Probanden wurden dann über einen Zeitraum von 20 Minuten gemessen. Die Messungen fanden im Abstand von zwei Minuten statt. Anschließend wurde der Mittelwert von fünf Messungen im Abstand von 20 Sekunden bestimmt. Dieser Abstand wurde eingehalten, damit sich das Auge nach dem Lichtstimulus wieder erweitern kann.

Der Pupillendurchmesser erweiterte sich von etwa 5,5 mm auf 6,5 mm nach zwei Minuten. Er fiel dann etwas ab und blieb für die Zeit von vier bis sechs Minuten nach Verdunkelung etwa gleich. Danach fiel er langsam wieder ab und erreichte nach etwa 20 Minuten den Ausgangswert im Hellen. Die maximale Mydriasis lag hier im Bereich von zwei bis vier Minuten. Nach Loewenfeld hebt sich nach drei Minuten Dunkeladaptation der Effekt der Erweiterung durch Dunkeladaptation mit der zunehmenden Verengung durch Müdigkeit auf (40). Wir haben fünf Minuten Dunkeladaptation gewählt, weil der Durchmesser sich im Zeitraum von vier bis sechs Minuten nach Verdunkelung wenig verändert. Es lagen jedoch individuell unterschiedliche Zeitpunkte der maximalen Dilatation vor. Am genauesten wäre das Ergebnis nach etwa 14 Minuten Dunkeladaptation. Nach 14 Minuten wurde ein stabiler Wert erreicht, der sich bis 20 Minuten nach

Dunkeladaptation wenig änderte. Für die praktische Durchführung war dieser Zeitraum jedoch zu lang. Der Grad der Erweiterung wurde auch vom Ausgangsdurchmesser bestimmt. Bei kleinem Durchmesser erweiterte sich die Pupille bei Dunkelheit stärker.

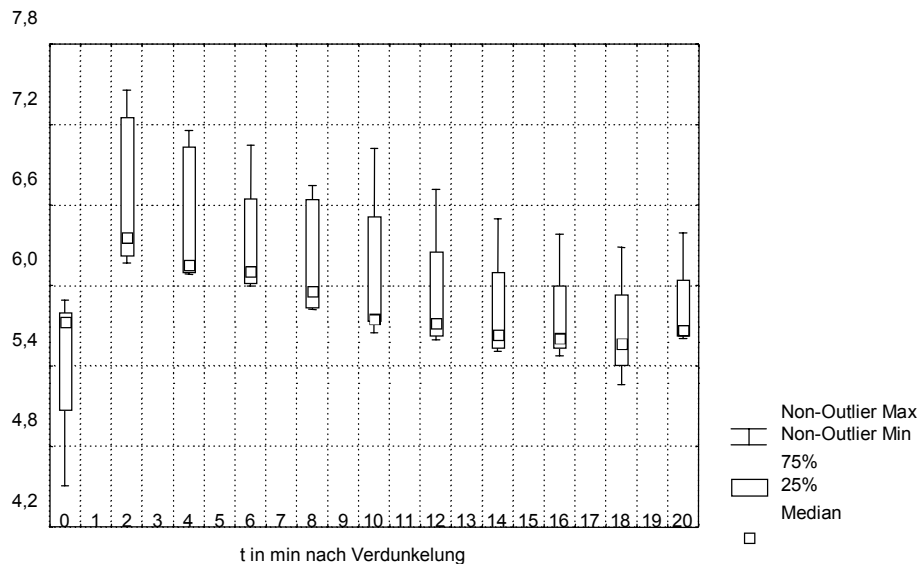


Abb.2.4. Pupillendurchmesser in mm im Hellen (t_0) und nach Verdunkelung, $n=5$, pro Testtermin $n=5$ Messungen.

2.2.2. Hell- und Dunkeladaptation

In diesem Versuch sollte untersucht werden, ob die Messung beider Augen nacheinander zu systematischen Fehlern führt. Dazu müßten einheitliche Versuchsbedingungen für beide Messungen vorliegen. Wenn die Messungen nacheinander durchgeführt werden, sind aber die Dunkeladaptationszeit und damit die Versuchsbedingungen unterschiedlich. Zwischen den Messungen beider Augen sollten die Probanden daher fünf Minuten an die Raumhelligkeit adaptieren. Die Meßreihen für die beiden Augen erfolgten nach fünf Minuten Dunkeladaptation.

Bei Betrachtung der einzelnen Probanden zeigten sich erhebliche Unterschiede bei beiden Messungen. Es erschien daher nicht sinnvoll, nach vorhergehender Dunkeladaptation, erneut an die Dunkelheit zu adaptieren. Nach vorausgegangen Adaptation an die Dunkelheit adaptierte das Auge schneller, weil sich die

Empfindlichkeit der Sehrezeptoren erhöht hatte. Bei einem Seitenvergleich müßten die Augen abwechselnd gemessen werden, um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten. Andere Möglichkeiten sind die Messung im Hellen oder die gleichzeitige Messung beider Augen, was aber mit unserem Apparat nicht möglich ist.

2.2.3. Retest-Variabilität

Hier wurde der Pupillenlichtreflex im Abstand von zehn Tagen gemessen, um die Retest-Variabilität (Zuverlässigkeit) des Meßverfahrens zu bestimmen. Es zeigte sich eine Abweichung der Mittelwerte des Pupillendurchmessers eines Probanden von 0,02 bis 0,4 mm (Mittelwert der Abweichungen = 0,2 mm).

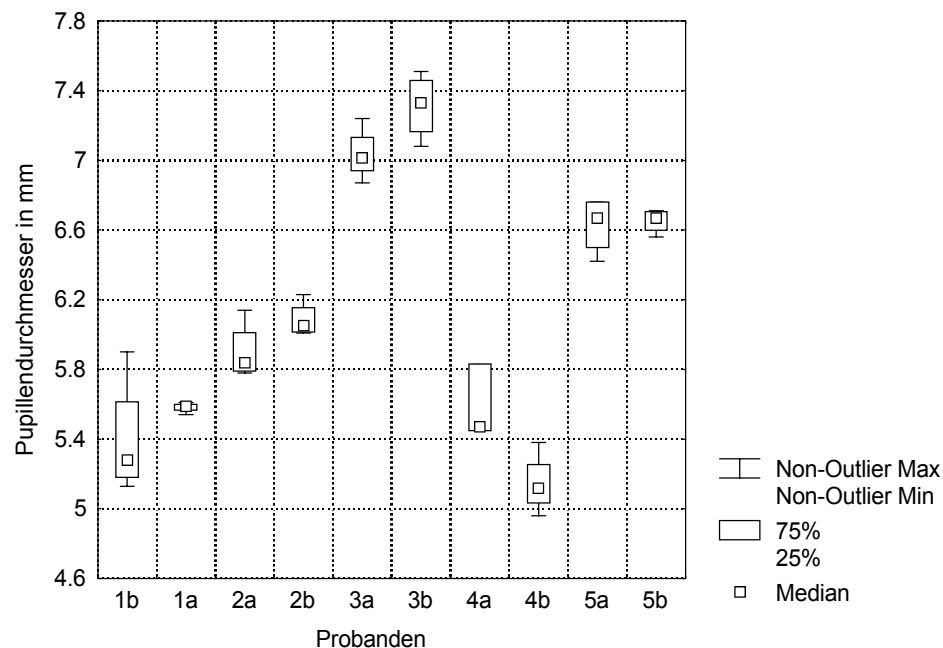


Abb.2.5. Retest Variabilität: des Pupillendurchmessers im Abstand von zehn Tagen, zwei box-blots nebeneinander = ein Proband, n=5, pro Testtermin fünf Messungen.

2.2.4. Aufmerksamkeit

In diesem Versuch wurden im „Vigilanzmode“ über 40 Sekunden die Veränderungen des Pupillendurchmessers bei mentaler Arbeit untersucht. Bei fünf Probanden wurden jeweils eine Messung in Ruhe und eine Messung bei Konzentration durchgeführt. Im Rahmen dieses Versuches wurden den Probanden Aufgaben zur Berechnung zweistelliger Quadratzahlen von zehn bis 20 gestellt. Es zeigte sich während der Rechnung durchschnittlich eine maximale Erweiterung der Pupille um 0,68 mm. Die Messung des Pupillenlichtreflexes sollte daher in entspannter Ruhe ohne Konzentration durchgeführt werden.

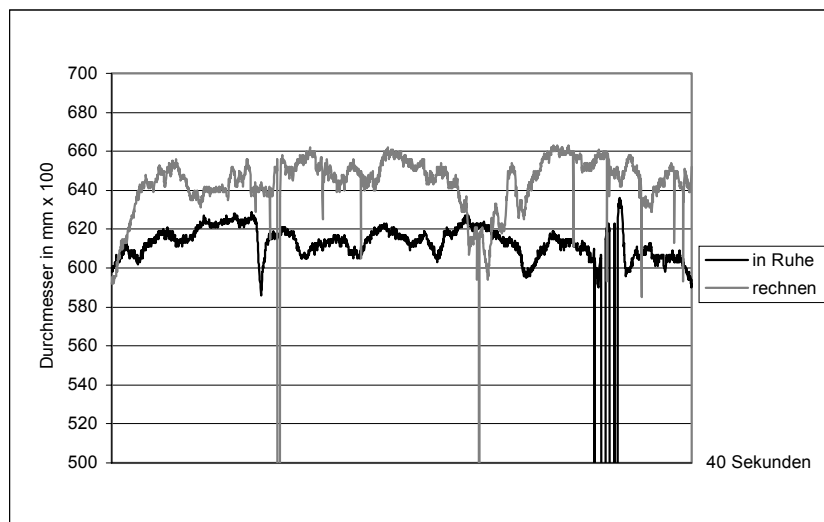


Abb.2.6. Veränderungen des Pupillendurchmessers beim Beantworten von Rechenaufgaben. Es wurde die Differenz vom Pupillendurchmesser bei Meßbeginn in Ruhe und vom Pupillendurchmesser bei maximaler Erweiterung während der Beantwortung der Rechenaufgaben bestimmt. Kurven eines Probanden als Beispiel.

2.2.5. Stimulushelligkeit

Bei diesem Vorversuch wurde die Pupillenlichtreaktion bei unterschiedlicher Stimulusstärke gemessen. Es sollte herausgefunden werden bei welcher Stimulushelligkeit die maximale Amplitude der Pupillenkonstriktion erreicht wird. Die Amplitude bezeichnete die Differenz des Pupillendurchmessers vor Stimulusgabe und bei maximaler Konstriktion. Die Messungen wurden mit steigender

Stimulusstärke nach fünf Minuten Dunkeladaptation im Abstand von 20 Sekunden durchgeführt. Die Stimulushelligkeit wurde in folgenden relativen Schritten im Abstand von 20 Sekunden erhöht: eins, fünf, zehn, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 und 250. Eine Intensität von 255 entspricht 10000 cd/m^2 . Bei einer Intensität von eins zeigte sich eine Amplitude der Pupillenkonstriktion von 0,84 mm, die sich bei Intensität fünf um die Hälfte erhöht und bei Intensität 30 verdoppelt. Ab einer Intensität von 100 wurde im Mittel die maximale Konstriktionsamplitude erreicht, die dann weitgehend konstant blieb. Die Probanden erreichten bei Stimulusintensitäten zwischen 100 und 250 die maximale Amplitude.

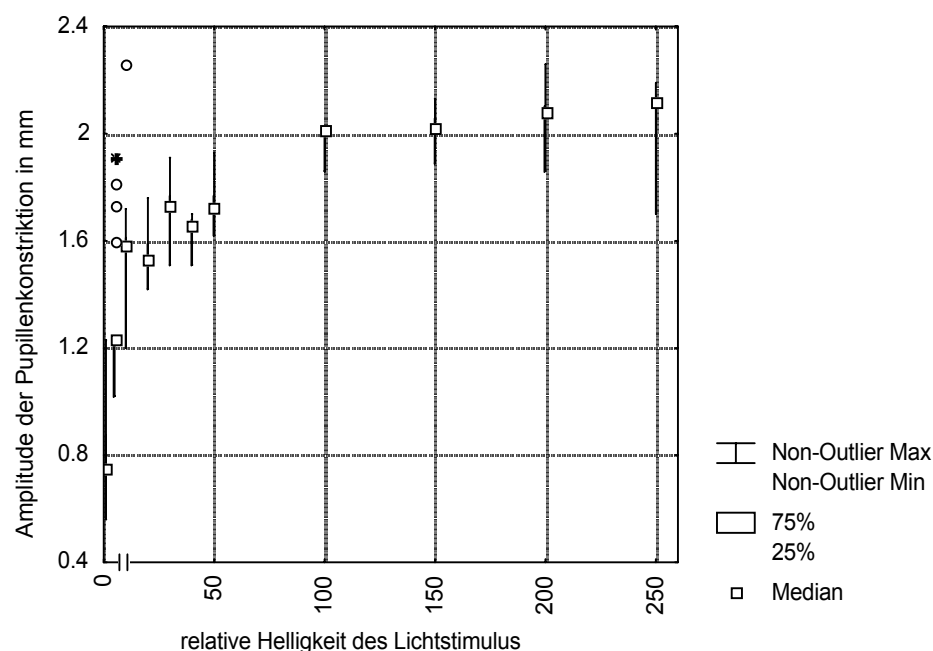


Abb.2.7. Amplitude der Pupillenkonstriktion in Millimeter bei steigender relativer Helligkeit des Lichtstimulus, $n=5$, eine Messung pro Proband. Die Amplitude bezeichnete die Differenz des Pupillendurchmessers vor Stimulusgabe und bei maximaler Konstriktion.

2.2.6. Reaktion auf einen Schmerzstimulus

In diesem Versuch wurden im Hellen im Abstand von zehn Minuten zwei elektrische Schmerzstimuli mit einer Stärke von 30 mA verabreicht. Um verschiedene Versuche unter ähnlichen Ausgangsbedingungen durchführen zu können, ist es erforderlich, die Erholungszeit zwischen zwei Schmerzstimuli zu kennen.

Durch diesen Versuch sollte weiterhin herausgefunden werden, ob die Amplitude der Pupillenreaktion im Dunkeln oder im Hellen größer ist. Die Amplitude bezeichnete hier die Differenz des Pupillendurchmessers zu Beginn der Stimulusgabe und bei maximaler Erweiterung. Es war anzunehmen, daß die Amplitude im Hellen größer ist. Eine kleine Pupille erweiterte sich stärker, als eine bereits vergrößerte Pupille. Es fanden erst zwei Messung im Hellen (im Abstand von zehn Minuten), anschließend eine Messung nach weiteren zehn Minuten (fünf Minuten Dunkeladaptation) statt.

Im Hellen lag die Amplitude zwischen 0,2 und 0,6 mm ($\bar{x} = 0,36$). Bei Wiederholung der Messung nach zehn Minuten zeigte sich nur eine geringe Abweichung. Zehn Minuten waren eine ausreichende Erholungszeit, wenn die Amplitude gemessen werden soll. Nach fünf Minuten Dunkeladaptation lag die Amplitude der Pupillenreaktion zwischen 0,2 und 0,3 ($\bar{x} = 0,22$). Der Durchmesser im Hellen lag bei 5,8 mm und im Dunkeln bei 6,74 mm. Der Mittelwert der Latenz lag mit 0,6 Sekunden im Hellen niedriger, als mit 0,79 Sekunden im Dunkeln. Da die Latenz nicht sicher zu bestimmen war, wird sie nicht mehr ausgewertet. Es zeigten sich starke individuelle Schwankungen in Amplitude und Latenz der Schmerzreaktion. Da der Durchmesser bei definierter Helligkeit von der Tageshelligkeit abhängt, mußten die Probanden hinreichend lange an die Raumhelligkeit adaptieren (t = zehn Minuten). Die Amplitude war auch vom aktuellen Durchmesser abhängig. Vor der Messung der Amplitude erweiterte sich die Pupille in Erwartung des Stimulus. Die Amplitude war dann bei erweiterter Pupille. Um die Bedingungen zu standardisieren, wurde eine Erwartungszeit von fünf Sekunden eingehalten.

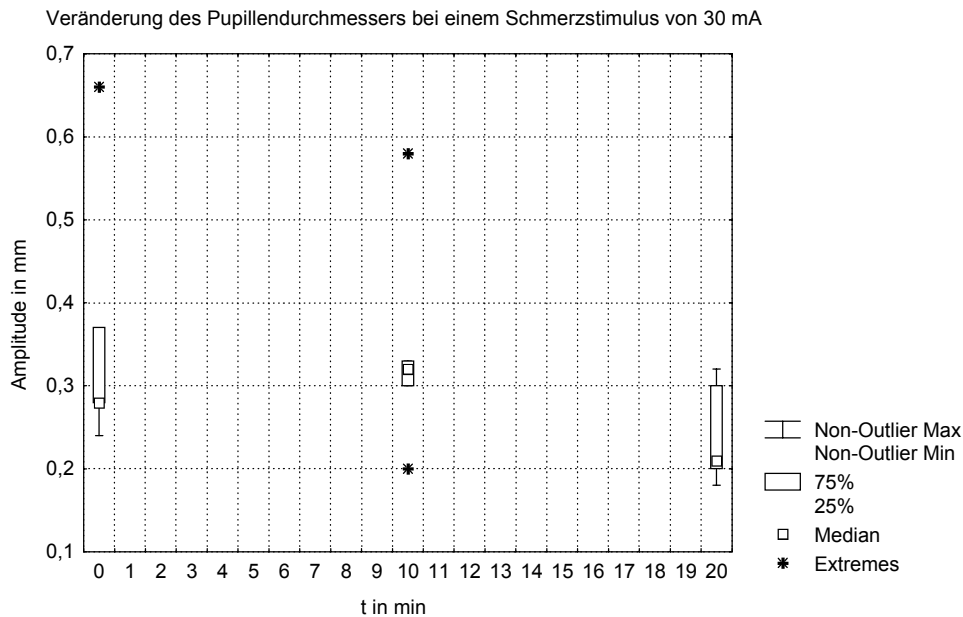


Abb. 2.8. Amplitude der Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA im Hellen, nach zehn Minuten im Hellen und nach zehn Minuten (davon fünf Minuten Dunkeladaptation ab t=15 Minuten), n=5, je eine Messung. Die Amplitude ist die Differenz von Pupillendurchmesser in Ruhe und größter Erweiterung der Pupille nach Schmerzstimulus.

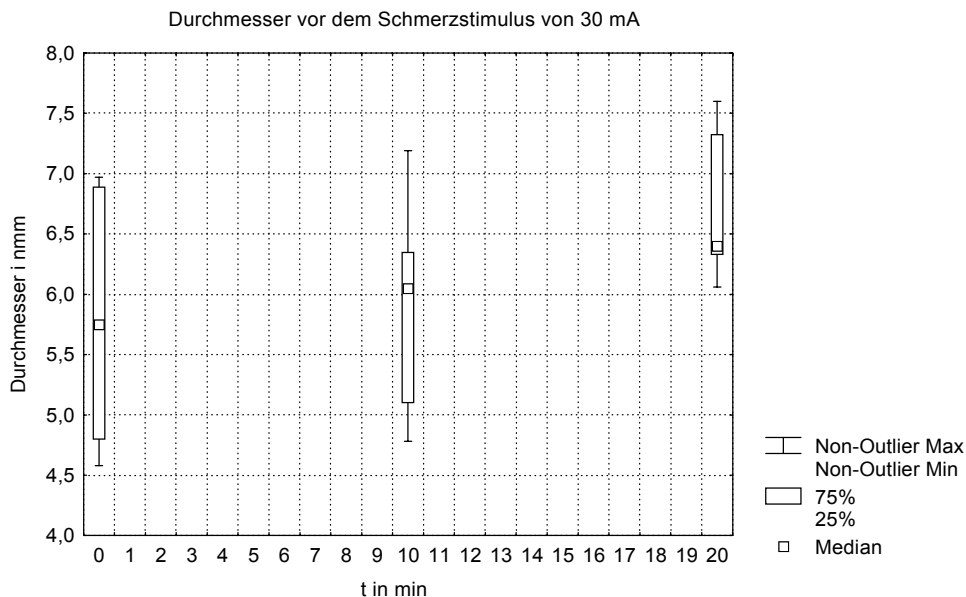


Abb. 2.8. Pupillendurchmesser bei Beginn eines elektrischen Schmerzstimulus von 30 mA im Hellen, nach zehn Minuten im Hellen und nach weiteren zehn Minuten (davon fünf Minuten Dunkeladaptation ab t =15 Minuten), n=5, je eine Messung.

2.2.7. Schmerzstimulus nach Dunkeladaptation

Dieser Versuch wurde durchgeführt, um Unterschiede der Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus von 30 mA Stromstärke im Hellen und im Dunkeln zu erkennen. Der erste Stimulus erfolgte im Hellen, der nächste Stimulus nach fünf Minuten Dunkeladaptation. Anschließend wurden vier Stimuli im Abstand von zwei Minuten appliziert.

Der Pupillendurchmesser im Hellen entsprach etwa der ersten Messung nach fünf Minuten Dunkeladaptation. Nach etwa sieben Minuten Verdunkelung nimmt der Durchmesser der Pupille ab. Die Amplitude der Pupillenerweiterung war im Hellen etwa doppelt so groß, wie im Dunkeln. Nach etwa zehn Minuten Dunkeladaptation nahm die Amplitude wieder zu. Nach fünf Minuten Dunkeladaptation waren die ersten zwei Messungen im Abstand von zwei Minuten geeignet, um Amplitude und Latenz auszuwerten. Mit der Dunkeladaptation der Pupille wurde der Sympathikus stimuliert, so daß eine Sympathikusläsion im Dunkeln eventuell besser erfaßt werden kann. Die Antwort der Pupille auf einen Schmerzreiz stand im Zusammenhang mit dem Durchmesser. Bei größerem Durchmesser im Dunkeln konnte die Pupille weniger sympathisch aktiviert werden. Der Zeitraum nach Dunkeladaptation, in dem einheitliche Bedingungen vorlagen, war relativ kurz und variierte bei den Probanden. Es sollte deshalb die Antwort der Pupille im Hellen betrachtet werden.

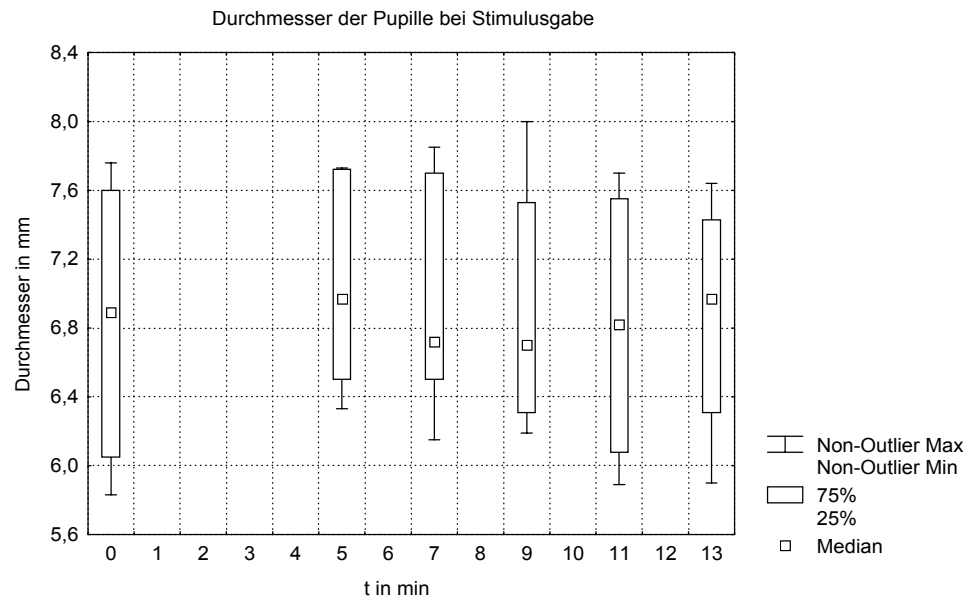


Abb.2.9. Pupillendurchmesser zu Beginn des elektrischen Stimulus von 30 mA im Hellen (t_0), nach fünf Minuten Dunkeladaptation, weiter im Dunkeln im Abstand von zwei Minuten, $n=5$, je eine Messung.

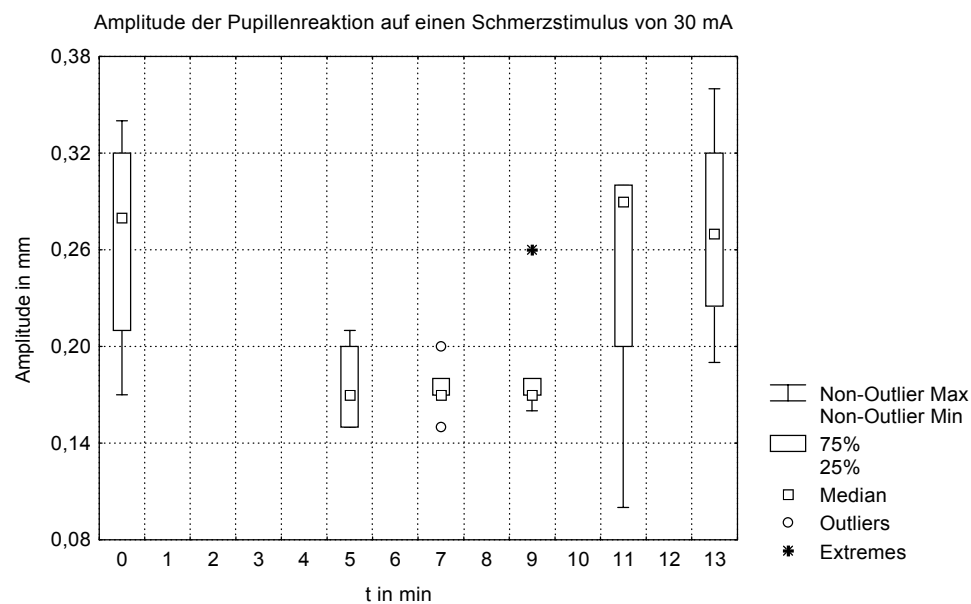


Abb.2.10. Amplitude der Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA nach fünf Minuten Dunkeladaptation (t_0), weiter im Dunkeln im Abstand von zwei Minuten, $n=5$, je eine Messung. Die Amplitude ist die Differenz von Pupillendurchmesser zu Beginn der Messung und größter Erweiterung der Pupille.

2.2.8. Habituation der Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus

Dieser Versuch untersuchte, ob die Pupillenreaktion auf einen elektrischen Schmerzstimulus im Hellen habituiert oder eine Reizmydriasis auftritt. Im Abstand von zwei Minuten wurden zehn Schmerzstimuli von einer Intensität von 30 mA bei einer Dauer von 0,2 ms appliziert. Es wurden Amplitude, Durchmesser und Latenz der Pupillenreaktion bestimmt. Der Durchmesser wurde zu Beginn der Messung erfaßt, die Amplitude ist die Differenz von Pupillendurchmesser in Ruhe und größter Erweiterung der Pupille nach dem Schmerzstimulus. Mit der Latenz wurde die Zeit von der Stimulusgabe bis zum Beginn der Erweiterung ermittelt.

Die Probanden zeigten eine mittlere Amplitude zwischen 0,15 und 0,3 mm. Im Laufe der Messungen nahmen Amplitude, Latenz und Durchmesser ab. Zwei Probanden zeigten bei der ersten Messung eine höhere Amplitude, als bei den folgenden Messungen. Die erste Messung war zur Auswertung nicht geeignet, weil die Schreckreaktion eine größere Amplitude bewirkte und das gemessene Auge daher nicht zum Seitenvergleich geeignet ist. Die Vermutung, daß die Amplitude umgekehrt proportional zum Durchmesser ist, konnte nicht bestätigt werden.

Das Intervall zwischen zwei Messungen wurde auf zwei Minuten festgelegt, da laut Hörter (12) sonst eine Habituation der sympathischen Hautantwort auftritt. Die Messung der sympathischen Hautantwort wird im Hauptversuch parallel zur Pupillenreaktion durchgeführt.

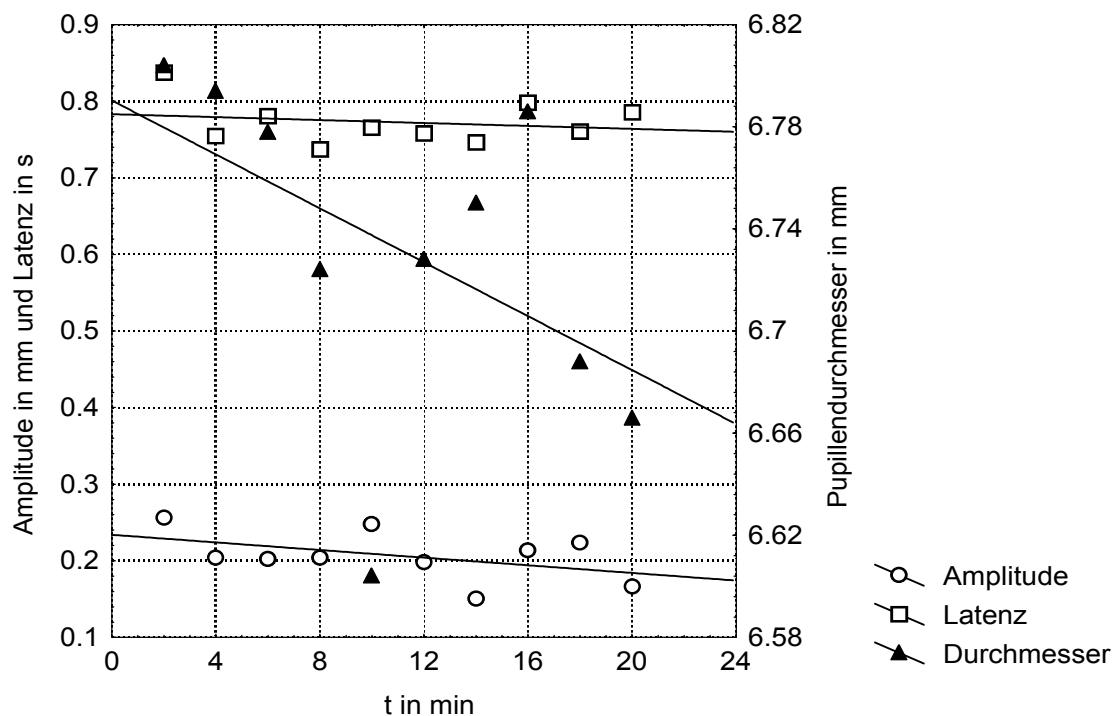


Abb.2.11. Veränderung von Pupillendurchmesser vor dem Schmerzstimulus, Amplitude und Latenz bei zehn Messungen mit elektrischem Stimulus von 30 mA im Abstand von zwei Minuten im Hellen. Der Durchmesser wurde bei Beginn der Messung erfaßt, die Amplitude ist die Differenz von Durchmesser vor dem Schmerzstimulus und größter Erweiterung der Pupille danach. Mit der Latenz wird die Zeit von der Stimulusgabe bis zum Beginn der Erweiterung ermittelt. $n=5$, je eine Messung, lineare Regressionsgeraden.

2.2.9. Zusammenfassung der Vorversuche

Aufgrund der Vorversuche wurden folgende Bedingungen für die Messung des Pupillenlichtreflexes eingehalten:

Um bei unterschiedlichen Ausgangsbedingungen vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, sollte vor dem Stimulus eine Helladaptation an Raumhelligkeit von zehn Minuten eingehalten werden. Die Dunkeladaptationszeit sollte fünf Minuten betragen, denn zwischen der Adaptationszeit von vier bis sechs Minuten und 14 - 20 Minuten blieb der Pupillendurchmesser weitgehend konstant. Bei Fragestellungen, die beide Augen betreffen, sollte die Messung abwechselnd

im Abstand von 20 Sekunden durchgeführt werden. Bei aufeinanderfolgender Messung, mit zwischenzeitiger Helladaptation beider Augen, adaptierte die Pupille schneller an die Dunkelheit, da die Retina schon an die Dunkelheit adaptiert war. Die Ergebnisse waren daher nicht vergleichbar.

Durch mentale Arbeit kam es zu Pupillenerweiterungen von bis zu 0,7 mm. Die Untersuchungen sollten deshalb in Ruhe ohne Konzentration durchgeführt werden. Die maximal Verengung der Pupillen auf einen Lichtstimulus hin wurde bei vom Apparat vorgegebenen relativen Lichtstärken zwischen 100 und 250 beobachtet ($255 = 10000 \text{ cd/m}^2$). Die Intensität des Lichtstimulus wurde bei den folgenden Messungen auf 10000 cd/m^2 konstant eingestellt, um die maximale Amplitude zu erhalten.

Folgende Bedingungen wurden für die Messung der Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus eingehalten:

Bei Applikation eines elektrischen Stimulus mit einer Intensität von 30 mA und einer Dauer von 0,2 ms konnte eine vergleichbare Pupillenreaktion gemessen werden, wenn zwischen den Stimuli ein Intervall von zehn Minuten eingehalten wurde. Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurde vor dem Stimulus eine Helladaptation von zehn Minuten eingehalten. Die Amplitude war im Hellen größer und zeigte eine stärkere Variabilität als im Dunkeln. Die Latenz war im Hellen kürzer und der Durchmesser geringer. Bei der Messung der Pupillenreaktion wurde eine Erwartungszeit von fünf Sekunden eingehalten, um vergleichbare Werte zu erhalten.

Nach Dunkeladaptation erhielt man zu Beginn eine geringe Amplitude, die nach etwa zehn Minuten im Dunkeln wieder die Ausgangswerte im Hellen erreichte. Die Messung im Dunkeln war nicht geeignet, weil durch die Erweiterung der Pupille die Reaktionsfähigkeit eingeschränkt wurde. Der Zeitraum, indem vergleichbare Ergebnisse gemessen wurden, war relativ kurz und individuell unterschiedlich. Im Abstand von zehn und zwei Minuten zeigte sich eine geringfügige Habituation der Pupillenreaktion auf den Schmerzstimulus. Eine Reizmydriasis konnte nicht beobachtet werden. Pupillendurchmesser, Latenz und Amplitude

nahmen ab. Innerhalb von zehn Messungen zeigten sich Schwankungen von etwa $\pm 0,1$ mm vom Mittelwert. Bei einigen Probanden konnte bei der ersten Messung eine höhere Amplitude festgestellt werden, so daß sie für die Auswertung nicht geeignet war.

Mit den Vorversuchen wurden die technischen und methodischen Voraussetzungen der Meßmethode untersucht. Diese Vorgehensweise entsprach der ersten Phase der Bewertung von Diagnosetests (33). Mit der Retest-Variabilität wurde die Reproduzierbarkeit des Meßergebnisses festgestellt. Es lag keinerlei Risiko der Untersuchung vor. Entsprechend zeigte sich eine hohe Akzeptanz der Probanden.

2.3. Die sympathische Hautantwort

Die Messung der sympathischen Hautantwort wurde verwendet, damit Veränderungen, die das periphere sympathische Nervensystem betreffen, erfaßt werden können (12). Diese Veränderungen des sympathischen Tonus wurden mit lokalen Veränderungen, die mit der Pupillometrie erfaßt wurden, verglichen.

Die Schweißdrüsen der Haut sind sympathisch innerviert. Um die sympathische Hautantwort (57) zu messen, kann eine tonische oder eine phasische Messung durchgeführt werden.

Zu den tonischen Maßen gehört das Leitwertsniveau und die Anzahl der Spontanfluktuationen.

Kennwerte phasischer Reaktionen sind die Leitwertsveränderungen (SCR = skin conductance response, SSR = Sympathetic Skin Response (sympathische Hautantwort), Hautleitfähigkeitsreaktion, Hautleitwertsreaktion). Der gebräuchlichste Indikator ist die Amplitude. Von den Zeitmaßen wird die Latenz erhoben (7).

In diesem Versuch sollte die sympathische Hautantwort als Reaktion auf einen elektrischen Rechteckstimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer ge-

messen werden. Der elektrische Stimulus wurde mit einer Elektrode am Handgelenk über dem N. medianus appliziert (12). Die sympathische Hautantwort wird durch verschiedene Einflußgrößen verändert, die erkannt und berücksichtigt werden müssen. Zudem müssen die Untersuchungsbedingungen standardisiert werden.

Einflußgrößen bei der Messung der sympathischen Hautantwort (57):

1. temperaturstabiler Untersuchungsraum (hier 22 ° C)
2. bei hoher und niedriger Außentemperatur bis zu 30 Minuten warten, damit sich der Proband an die Umgebung adaptiert
3. phasische Erhöhung bei sehr tiefen Atemzügen oder Anhalten der Atmung (das Aufzeichnen der Atmung ist wichtig beim Sprechen während der Messung, um Atmungsartefakte zu erkennen)
4. lokale Hautreizungen (an der Handfläche selten)
5. Bewegungsartefakte vermeiden, bequeme Lage, natürliche Ruhestellung
6. für Ruhe sorgen, um Ablenkung des Probanden zu vermeiden
7. angeborene oder erworbene Defekte des sympathischen Nervensystems (z. B. Polyneuropathie im Rahmen eines Diabetes mellitus, Alkoholabusus)

Hautbehandlung (57):

- Hand mit warmem Wasser waschen, bei fettiger Hand mit Äthylalkohol 70 prozentig
- isotone Paste verwenden, die vorher einmassiert werden kann
- Ableitung am gleichen Dermatom
- Messung an der nicht dominanten Hand

Die Grundeinstellungen des Meßgerätes haben wir aus einer Arbeit von C. Horter (12) übernommen:

- Zeitachse: 10 s
- Verstärkung: 1 – 5 mV
- untere Filterfrequenz: 0,1 Hz
- obere Filterfrequenz: 20 Hz
- Stärke des elektrischen Impulses: 30 mA
- Dauer des elektrischen Impulses: 0,2 ms

Von sechs Messungen, mit einem elektrischen Stimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer, wird die höchste Amplitude und die kürzeste Latenz verwendet.

2.4. Die visuelle Schmerzskala

Wir verwenden eine Schmerzskala, weil wir eine Veränderung der Schmerzwahrnehmung bei Patienten vermuten, die häufig unter Schmerzen leiden. Bei der verwendeten Schmerzskala handelt es sich um eine visuelle Analogskala. Auf der horizontalen Skala sind an den Enden die Bezeichnungen kein Schmerz und unerträglicher Schmerz angegeben. Mit einem Schieber kann die Schmerzempfindung zwischen diesen Polen eingestellt werden. Auf der Rückseite kann die Angabe in Prozent abgelesen werden.

In einem Vergleich verschiedener Skalen hat diese Form zusammen mit der horizontalen graphischen Skala eine gute Reliabilität (60). Die graphische Skala zeigte jedoch Unterschiede in Abhängigkeit von dem Umgang damit. Die graphische und die visuelle Analogskala hatten eine größere Sensitivität, als rein deskriptive Skalen. Daher erscheint die visuelle Analogskala am besten geeignet. Zwischen verschiedenen visuellen Analogskalen können Unterschiede im niedrigen Meßbereich und in der Präzision festgestellt werden. Bei Vergleichen muß die Art der visuellen Analogskala berücksichtigt werden (49).

Die Patienten mit Migräne und die Probanden der Kontrollgruppe haben nach

sechsmaligem elektrischen Stimulus von 30 mA den Schweregrad des Schmerzes auf einer visuellen Schmerzskala dargestellt (60).

2.5. Untersuchung an Patienten mit Migräne

2.5.1. Methodik und Probanden

Die zweite Phase in der Konzeption diagnostischer Validierungsstudien besteht aus der Untersuchung der Validität bei ausgewählten Patienten (33). In diesem Fall wurde ein diagnostischer Test bei Patienten mit Migräne durchgeführt. Der Pupillenlichtreflex und die Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus wurden bis zu einer Woche nach einem Anfall gemessen. Bei der quantitativen Meßgröße Pupillendurchmesser wurde ein Schwellenwert bestimmt, um einen binären Test zu definieren. Der Kieler Kopfschmerzfragebogen nach Göbel (24) wurde als Referenzdiagnostik eingesetzt, um Sensitivität, Spezifität und die prädiktiven Werte des diagnostischen Tests zu bestimmen.

Die Patienten mit Migräne wurden durch Aushang und durch die Kopfschmerzambulanz der Neurologie in Marburg rekrutiert. Bei den Patienten galten die gleichen Ausschlußkriterien, wie bei den Probanden der Normwertstudie. In beiden Gruppen wurden etwa gleich viele männliche und weibliche Probanden gemessen, da das Geschlecht auf die Schmerzreaktion Einfluß haben soll ((22), $n_1=n_2=42$, Patienten mit Migräne: 30 weiblich, zwölf männlich, Kontrollen: 32 weiblich, zehn männlich). Der Mittelwert des Alters war mit 27 Jahren in der Gruppe der Migräniker und 26,4 Jahren in der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden (t-Test für unabhängige Stichproben, $p=0,56$). Die Standardabweichung des Mittelwertes des Alters war in der Gruppe der Patienten mit Migräne größer (5,3 vs. 3,6). Diese leicht unterschiedliche Altersverteilung ist zu berücksichtigen, weil der Pupillendurchmesser altersabhängig ist. Die Rekrutierungsprobleme ergaben sich, weil die Probanden der Kontrollgruppe aus dem Bekanntenkreis im Durchschnitt jünger waren.

Nach Literaturangaben zu Veränderungen des Pupillendurchmessers bei diabetischer autonomer Neuropathie wurde eine Abweichung von $\mu_{rel}=0,49$ mm

angenommen (59). Mit Hilfe des Konfidenzintervalles des Unterschiedes zwischen Patienten mit Migräne und Kontrollen konnte eine Aussage über die klinische Relevanz getroffen werden. Der Mittelwert des Pupillendurchmessers lag in der Studie zur diabetischen autonomen Neuropathie bei 6,73 mm die Standardabweichung bei 0,61 (59). Bei einer Variabilität zwischen 8,00 mm und 5,00 mm (40, 41) wurde die Fallzahl bei $\alpha=0,05$ und $\beta=0,2$ mindestens $n_1=n_2=41$ geschätzt. Die Fallzahlberechnung beruhte auf dem Zielkriterium, der relevanten Mindestdifferenz und der Annahme, daß es sich beim Zielkriterium um ein diskretes Ereignis handelt. Benutzt wurde ein qualifiziertes Programm zur Fallzahlschätzung.

Eine Probandin der Kontrollgruppe wurde wegen Schlafentzug über mehrere Nächte nicht berücksichtigt.

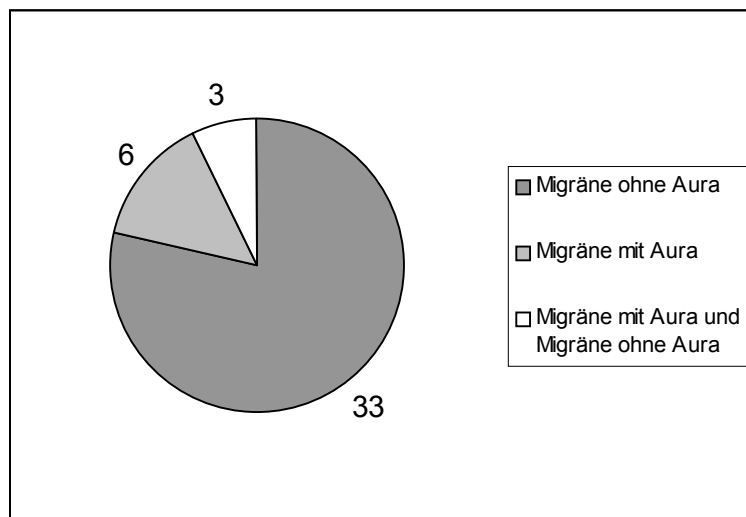


Abb.2.14. Verteilung der Kopfschmerzformen bei 42 Patienten mit Migräne, die in diese Studie eingeschlossen wurden, $n=42$.

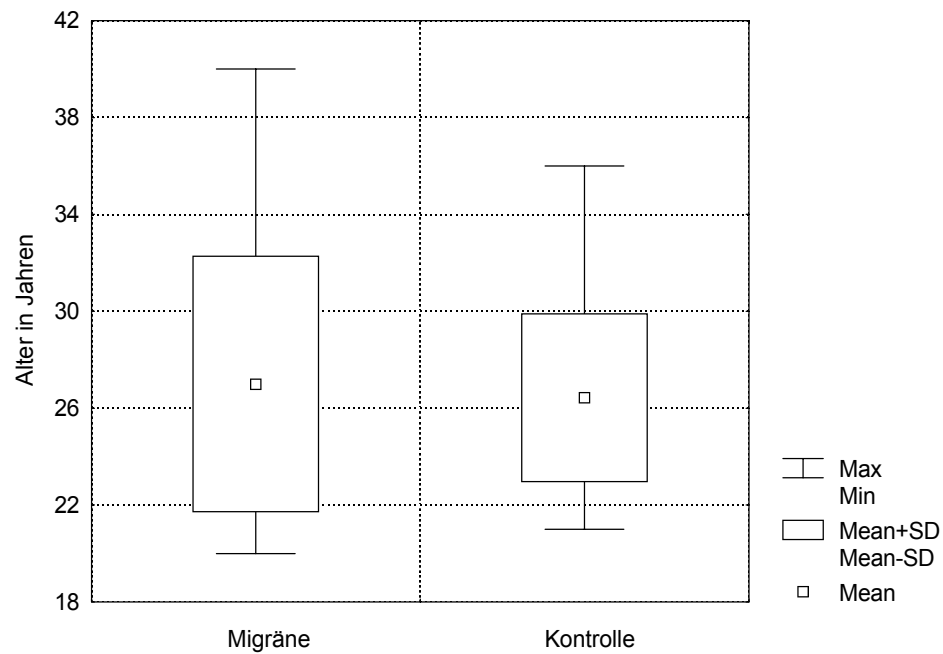


Abb.2.15. Altersverteilung in dieser Studie bei Patienten mit Migräne und in der Kontrollgruppe, $n_1=n_2=42$, $p=0,56$ t-Test für unabhängige Stichproben bei gleicher Varianz.

Patienten	weiblich	männlich	gesamt
Anzahl	32	10	42
Alter ($\bar{x} \pm SD$, Jahre)	$26 \pm 5,2$	$30 \pm 4,7$	$27 \pm 5,3$
Verteilung	20-40	23-38	20-40
Migräne ohne Aura	24	9	33
Migräne mit Aura	8	1	9
Dauer der Krankheit ($\bar{x} \pm SD$, Jahre)	$9,7 \pm 6,8$	$15,1 \pm 8$	$11 \pm 7,3$
Häufigkeit der Anfälle ($\bar{x} \pm SD$, Monate)	$4,1 \pm 2,9$	$3,5 \pm 1,6$	$3,8 \pm 2,6$
Tage nach Anfall ($\bar{x} \pm SD$, Tage)	$4 \pm 2,1$	$4,4 \pm 3,5$	$4,1 \pm 2,4$
Zweiseitiger Kopfschmerz	9	3	12
Einseitiger Kopfschmerz	23	7	30
Kontrollen			
Anzahl	30	12	42
Alter ($\bar{x} \pm SD$, Jahre)	$26 \pm 3,4$	$27,5 \pm 4$	$26,4 \pm 3,6$
Verteilung	21-33	25-36	21-36

Tab.2.4. Klinische Daten der Patienten mit Migräne und der Probanden der Kontrollgruppe.

2.5.2. Versuchsdurchführung

Es wurden zwei Versuche durchgeführt. Zuerst erfolgte die Messung des Pupillenlichtreflexes, danach die Messung der Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus. Es wurden Patienten mit Migräne bis zu einer Woche nach einem Anfall und gesunde Kontrollprobanden gemessen ($n_1=n_2=42$). Zehn Patienten, die innerhalb von 48 Stunden nach einem Migräneanfall gemessen wurden, wurden getrennt ausgewertet. Bei 30 Migränikern mit einseitigem Kopfschmerz wurden die Seiten verglichen.

Vor dem 1. Versuch adaptierte der Proband zehn Minuten an die Raumhelligkeit, um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu schaffen (40). Zur Messung des Pupillenlichtreflexes adaptierte der Proband vier Minuten an die Dunkelheit; anschließend wurden seine Augen abwechselnd acht mal in einem Abstand von 20 Sekunden mit einem Lichtstimulus von 10000 cd/m^2 beleuchtet. Wir verwendeten die Messung des Pupillendurchmessers, der Amplitude, die Kontraktionsgeschwindigkeit und die zweite Dilatationsgeschwindigkeit, weil sich mit diesen Parametern Veränderungen des vegetativen Tonus am besten darstellen lassen.

Bei zehn Probanden mit Migräne und zehn Probanden der Kontrollgruppe wurde ein weiterer Versuch mit einem verlängerten Lichtstimulus durchgeführt, um das vermutete sympathische Defizit festzustellen. Die Differenz des Pupillendurchmessers bei Gabe eines Lichtstimulus einer Intensität von 10000 cd/m^2 über vier Sekunden und nach zehn Sekunden wird bestimmt.

In einem 2. Versuch wurde nach zehn Minuten Adaptation an die Raumhelligkeit mit einer Elektrode über dem rechten N. medianus ein elektrischer Stimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer verabreicht. Der Schmerzstimulus wurde durch die Pupillenmessung ausgelöst. Die Messung erfolgte über zwei Sekunden. Nach einer Erholungszeit von zwei Minuten wurde der Versuch am anderen Auge durchgeführt. Es wurden die phasischen Veränderungen der sympathischen Hautantwort und die Pupillenerweiterung gemessen. Dieser Versuch wurde an jedem Auge drei mal durchgeführt. Es wurden der Anfangs-

durchmesser und die maximale Amplitude bestimmt. Zur Auswertung wurde die zweite Messung beider Augen verwendet, weil bei der ersten Messung oft eine übermäßige Reaktion festzustellen war. Gemessen wurden der Pupillendurchmesser bei Stimulusgabe und die Amplitude als Differenz von Anfangsdurchmesser und maximaler Erweiterung. Nach den Messungen gab der Proband den empfundenen Schmerz mit einer visuellen Analogskala an (60).

zehn Minuten Adaptation an die Raumhelligkeit
vier Minuten Dunkeladaptation

vier Messungen des Pupillenlichtreflexes beide Seiten abwechselnd im Abstand von mindestens 20 Sekunden bei Lichtstimulusintensität von 10000 cd/m²

zehn Minuten Adaptation an die Raumhelligkeit

sechs Messungen der Pupillenreaktion auf den elektrischen Stimulus von 30 mA Stromstärke im Abstand von zwei Minuten mit gleichzeitiger Messung der sympathischen Hautantwort.

Bestimmung der Schmerzempfindlichkeit mit der visuellen Analogskala.

Tab.2.3. Protokoll der Pupillenlichtreflexmessung mit anschließender Schmerzstimulusmessung für Probanden der Migränestudie bei beidseitiger Messung.

2.6. Erstellung von Normwerten des Pupillendurchmessers

2.6.1. Methodik und Probanden

In den schon publizierten Studien lagen verschiedene Meßbedingungen und Meßverfahren vor (40, 41, 69). Die Meßbedingungen mußten deshalb durch die beschriebenen Vorversuche mit unserem Infrarotpupillometer der Firma AM-Tech neu festgelegt werden.

Um im nächsten Schritt Normwerte des Pupillendurchmessers zu bestimmen, wurden aus jeder Dekade zwischen zehn und 70 Jahren zehn Probanden gemessen. Die Probanden waren freiwillige gesunde Versuchspersonen im Alter zwischen zehn und 85 Jahren. Um die Ausschlußgrößen zu erfassen haben wir einen Fragebogen erstellt (Anhang 1). Normwerte wurden erstellt, um pathologische Abweichungen zu erkennen.

Die Messung der Normwerte wurde mit einer Publikation von 1263 Probanden verglichen, die mit Sigma Scan® digitalisiert und mit SAS® als Perzentilenkurve berechnet wurde. (40, 41, Anhang 4,5; Abb.2.12-13.).

In der Literatur wurden folgende Veränderungen im Laufe des Lebens beschrieben: Der Pupillendurchmesser zeigt eine Zunahme bis etwa zum 15. Lebensjahr. Im Laufe des Lebens nimmt er dann kontinuierlich ab (5, 40, 41, 52). Im Alter wurde außerdem eine Ungleichheit der Adaptationsfähigkeit im Dunkeln festgestellt (43). Die Kontraktionsgeschwindigkeit vermindert sich ebenfalls mit dem Alter (52). Im höheren Alter wurden eine Verminderung von Amplitude und Redilatationsgeschwindigkeit festgestellt (52). Die anderen Parameter des Pupillenlichtreflexes zeigen keine Veränderungen mit zunehmendem Alter (52).

2.6.2. Versuchsdurchführung

Vor der Messung adaptierte der Proband zehn Minuten an die Raumhelligkeit, um vergleichbare Ausgangsbedingungen zu schaffen (40). Bei der Messung des Pupillenlichtreflexes adaptierte der Proband fünf Minuten an die Dunkelheit; anschließend wurde sein Auge fünf mal in einem Abstand von 20 Sekunden mit einem Lichtstimulus von 10000 cd/m² beleuchtet.

zehn Minuten Adaptation an die Raumhelligkeit
fünf Minuten Dunkeladaptation

fünf Messungen des Pupillenlichtreflexes auf einer Seite im Abstand von mindestens 20 Sekunden bei Lichtstimulusintensität von 10000 cd/m².

Tab.2.2. Protokoll der Messung des Pupillendurchmessers im Rahmen der Erstellung von Normwerten mit einseitiger Messung.

2.7. Statistische Methoden

Die statistische Beratung der vorliegenden Arbeit erfolgte durch einen Mitarbeiter des Instituts für medizinische Biometrie und Epidemiologie.

Nach graphischem Test auf Normalverteilung wurde der T-Test für abhängige Stichproben oder der T-Test für unabhängige Stichproben mit gleicher Varianz verwendet. Verwendet wurden die Programme STATISTICA ® und MS EXCEL 7.0 ®. Die Publikation von Loewenfeld in Form einer Punktwolke wurde mit Hilfe des Programmes Sigma Scan ® digitalisiert und mit SAS ® in eine Perzentilenkurve umgewandelt (40, 41).

2.8. Kritik der Methode

An dieser Stelle soll auf Fehler und Mängel der Versuchsplanung eingegangen werden (33).

Der sympathische Tonus wird durch individuelle Größen, wie Angst, Erwartungshaltung und Schmerzempfindlichkeit beeinflusst. Während der Messung mit einem Schmerzstimulus zeigte sich eine Erweiterung der Pupille vor dem eigentlichen Reiz, so daß die mögliche Erweiterung auf den Schmerzreiz geringer war, als wenn der Schmerzreiz nicht angekündigt worden wäre. Daraus folgt, daß die Amplitude der Pupillenreaktion nicht als statische Größe betrach-

tet werden kann. Indem der Anfangsdurchmesser im Hellen aufgezeichnet wird, kann die gesamte sympathische Aktivität während eines Schmerzstimulus erfaßt werden. Die individuellen Größen wurden vorher nicht erfaßt.

Die Messung hätte besser mit einer Randomisierung erfolgen sollen, damit der Untersucher die Messung nicht beeinflussen kann. Die Randomisierung hätte auf die Gruppen Migräne und Kontrolle erfolgen müssen, um die Untersucherabhängigkeit zu minimieren. Dies ließ sich jedoch praktisch nicht durchführen, weil die Probandenrekrutierung schwierig war. Der Untersuchungszeitpunkt war an das Auftreten von Migräne gebunden. Die Durchführung einer kontrollierten diagnostischen Studie (Phase 3 der Konzeption diagnostischer Validierungsstudien) in der klinischen Anwendungssituation war nicht möglich, da den Probanden der Kopfschmerzambulanz dieses Vorgehen nicht zuzumuten war. Die Organisation eines solchen Vorgehens hätte den Rahmen dieser Arbeit überschritten.

3. ERGEBNISSE

3.1. Messung des Pupillenlichtreflexes

3.1.1. Der Pupillenlichtreflex

3.1.1.1. Der Pupillendurchmesser

Der Pupillendurchmesser der Migräniker hatte einen Mittelwert von 6,43 mm. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 6,7 mm. Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Nach graphischem Test auf Normalverteilung ließ sich ein signifikanter Unterschied von 0,27 mm feststellen (T-Test für unverbundene Stichproben; $p < 0,01$; $n_1 = n_2 = 84$; $KI[0,07; 0,47]$). Der Unterschied war klinisch nicht relevant, da μ_{rel} vorher mit 0,49 mm festgelegt wurde. Um eine klinische Relevanz bei $\mu_{rel} = 0,49$ mm zu beweisen, müßte das Konfidenzintervall des Unterschiedes im Pupillendurchmesser in einem Bereich liegen, der größer als 0,49 mm ist. Die Differenz des Pupillendurchmessers zwischen beiden Gruppen müßte also größer sein, um eine klinische Relevanz zu belegen.

Ein Vergleich mit einer Normwertstudie von I.E.Loewenfeldt errechnete sich bei Personen im Alter von 27 Jahren einen mittleren Durchmesser von 6,56 mm und bei Personen im Alter von 26,4 Jahren von 6,52 mm (40, 41). Die Messungen wurden in dieser Studie nach drei Minuten Dunkeladaptation durchgeführt (Abb.3.2-3).

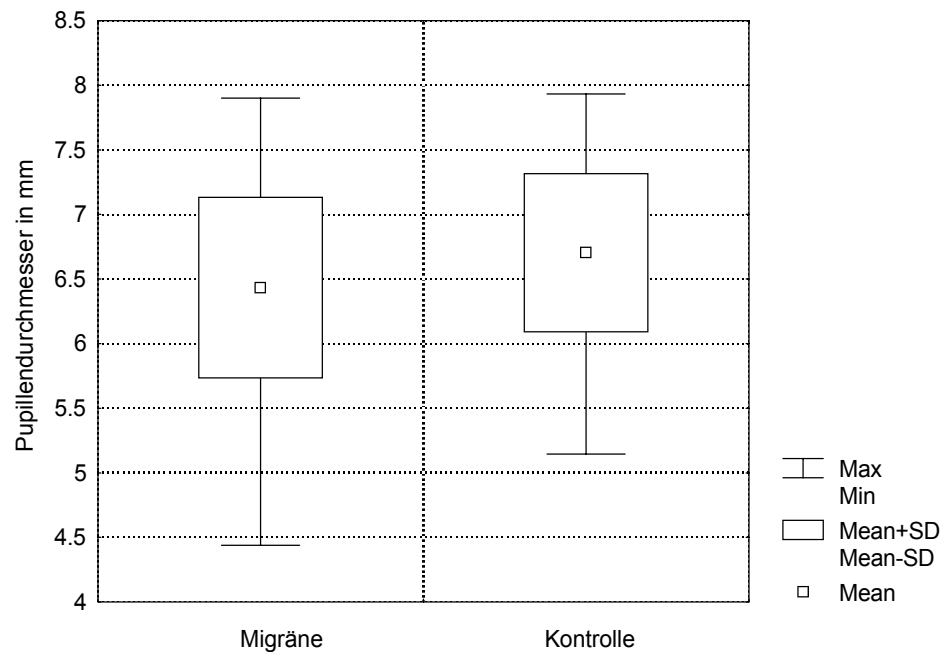


Abb.3.1. Vergleich des Pupillendurchmessers bei Patienten mit Migräne mit Kontrollen unter Einbeziehung beider Seiten, vier Messungen pro Seite nach vier Minuten Dunkeladaptation, n= 42.

Zur Validierung der Messung des Pupillendurchmessers als diagnostischer Test wurde der Schwellenwert mit dem geforderten Unterschied für klinische Relevanz von $\mu_{rel} = 0,49$ mm berechnet (Pupillendurchmesser der Kontrollgruppe = 6,7 mm minus 0,49 mm). Der Schwellenwert lag somit bei 6,21 mm.

Man erhielt eine Spezifität von 81 % (T-/ K-; 68/84) bei einer Sensitivität von 33 % (T+/K+; 28/84). Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Erkrankter richtig diagnostiziert wird (d.h. positives Testergebnis). Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Nichterkrankter richtig diagnostiziert wird (d.h. negatives Testergebnis).

Der prädiktive Wert eines positiven Testergebnisses, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient, der ein positives Testergebnis hat, auch tatsächlich erkrankt ist, betrug 64% (K+/T+; 28/44). Der prädiktive Wert eines negativen Testergebnisses, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß ein Patient, der ein negatives Testergebnis hat, auch tatsächlich nicht erkrankt ist, betrug 55% (K -/T -; 68/124).

Bei einem Schwellenwert, der dem Mittelwert in der Gruppe der Migräniker entspricht (6,43 mm), erhielt man eine Sensitivität von 48 % bei einer Spezifität von 70 %.

	Migräne K+	Kontrollen K -	gesamt
Test negativ T -	56	68	124
Test positiv T+	28	16	44
	84	84	

Tab.3.1. Vierfeldertafel zur Messung des Pupillendurchmessers mit einem Schwellenwert von 6,21 mm bei $n_1=n_2=84$.

Der Seitenvergleich von betroffener und nicht betroffener Seite der 30 Probanden ergab auf der betroffenen Seite einen Durchmesser von 6,51 mm. Auf der anderen Seite lag der Durchmesser bei 6,5 mm. Es konnte kein Unterschied festgestellt werden. Der Seitenvergleich von zehn Probanden direkt nach einem Anfall ergab auf der betroffenen Seite einen Durchmesser von 6,44 mm. Auf der nicht betroffenen Seite lag ein Durchmesser von 6,33 mm vor. Auch hier ließ sich kein relevanter Unterschied erkennen (T-Test für verbundene Stichproben, Durchmesser ; $p=0,16$; $n=10$).

Die Differenz des Pupillendurchmessers (Anisokorie) ergab bei Probanden mit Migräne 0,24 mm. In der Kontrollgruppe lag der Wert bei 0,18 mm. (T-Test für unverbundene Stichproben; $p=0,11$; $n=42$). Zwölf Migräniker zeigten eine Anisokorie von über 0,3 mm (Kontrolle: sieben Probanden). Bei 30 Probanden mit einseitigem Kopfschmerz lag der Mittelwert der Anisokorie bei 0,22 mm. Bei zehn Probanden direkt nach dem Anfall lag die Differenz des Pupillendurchmessers auch bei 0,22 mm. Dort war bei sieben von zehn Patienten mit Migräne die Pupille auf der betroffenen Seite weiter.

3.1.1.2. Die Kontraktionsgeschwindigkeit nach Lichtreiz

Die Kontraktionsgeschwindigkeit betrug in der Kontrollgruppe im Mittel 4,97 mm/s, in der Gruppe der Migräniker 4,87 mm/s ($p=0,43$; $n_1=n_2=42$). Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Der Vergleich zwischen betroffe-

ner Seite und nicht betroffener Seite zeigte eine Geschwindigkeit von 4,82 mm/s und 4,74 mm/s (T-Test für verbundene Stichproben, Kontraktionsgeschwindigkeit; $p=0,22$; $n=30$). Beim Vergleich der Migräniker nach einem Anfall ergab sich eine signifikant niedrigere Geschwindigkeit von 4,5 mm/s auf beiden Seiten (T-Test für unverbundene Stichproben; $p<0,03$; $n_1=10$, $n_2=42$).

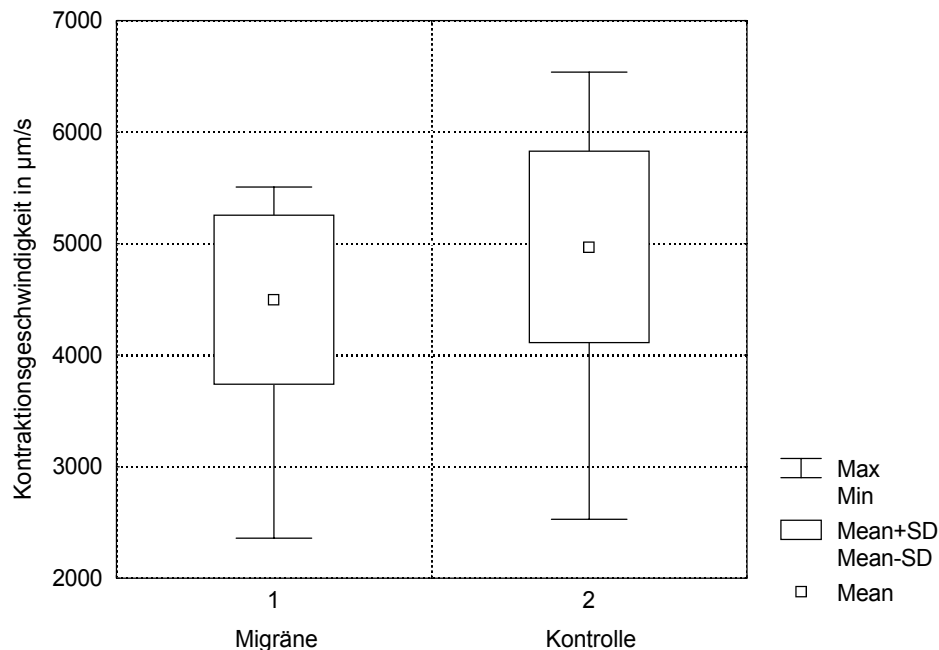


Abb.3.2. Kontraktionsgeschwindigkeit der Pupillenlichtreaktion in $\mu\text{m/s}$ bei Patienten mit Migräne innerhalb von 48 Stunden nach einem Anfall ($n=10$) und bei Kontrollen ($n=42$), unter Einbeziehung beider Seiten, vier Messungen pro Seite nach vier Minuten Dunkeladaptation.

3.1.1.3. Die Differenz des Pupillendurchmessers vor und nach Lichtreiz (Amplitude)

Die Amplitude in der Kontrollgruppe ergab im Mittel 1,89 mm. Bei den Migränikern lag die Amplitude bei 1,84 (T-Test für unverbundene Stichproben; $p=0,32$; $n_1=n_2=42$). Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Beim Vergleich von betroffener Seite und nicht betroffener Seite ergaben sich 1,84 mm und 1,85 mm ($n=30$). Patienten direkt nach einem Anfall hatten mit 1,74 mm auf der betroffenen Seite und 1,73 auf der anderen Seite eine signifikant niedrigere Amplitude (T-Test für unverbundene Stichproben; $p<0,04$; $n_1=10$, $n_2=42$).

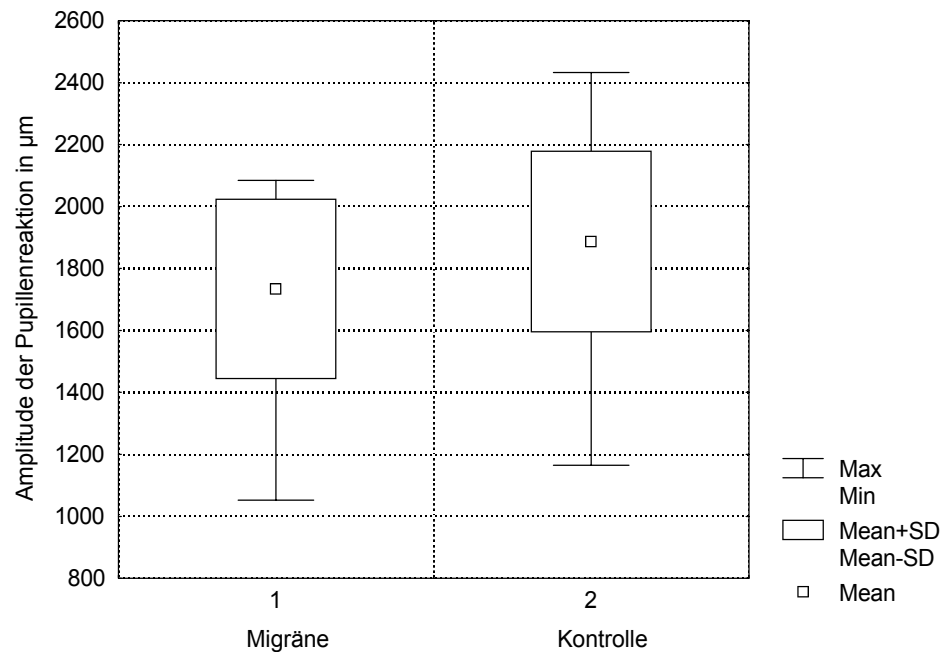


Abb.3.3. Amplitude der Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus in μm bei Migränikern bis zu 48 Stunden nach einem Anfall ($n=10$) und in der Kontrollgruppe ($n=42$), unter Einbeziehung beider Seiten, vier Messungen pro Seite nach vier Minuten Dunkeladaptation.

3.1.1.4. Die Latenz

Die Latenz des Pupillenlichtreflexes betrug im Mittel 0,23 s in der Gruppe der Migräniker sowie in der Kontrollgruppe. Symptomatische und asymptomatische Seite des Kopfes zeigen keinen Unterschied bei einseitiger Migräne. Innerhalb von zwei Tagen nach einem Anfall wurde ebenfalls eine Latenz von 0,23 s gemessen.

3.1.1.5. Die 2. Dilatationsgeschwindigkeit (am Ende der Redilatation)

Die 2. Dilatationsgeschwindigkeit (am Ende der Redilatation) betrug für die Kontrollgruppe 0,69 mm/s und für die Migräniker 0,67 mm/s (T-Test für unverbundene Stichproben; $p=0,38$; $n=42$). Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Bei 30 halbseitig betroffenen Migränikern ergab sich auf der betroffenen Seite 0,69 mm/s und auf der anderen Seite 0,68 mm/s. Probanden hatten direkt nach einem Anfall auf beiden Seiten eine geringere 2.Dilatationsgeschwindigkeit von 0,62 (T-Test für unverbundene Stichproben;

p=0,08; n1=10, n2=42). Die Verminderung war statistisch nicht signifikant.

	Kontrollen	Migräne	p
Durchmesser in mm n=42	6,7 ± 0,6	6,43 ± 0,7	<0,01 KI [0,07-0,47]
Einseitige Migräne n=30		6,5 ± 0,6	<0,05
2 Tage nach Anfall n=10		6,37 ± 0,4	<0,01
Anisokorie	0,18 ± 0,1	0,24 ± 0,2	0,11
Kontraktionsgeschwindigkeit in mm/s n=42	4,97 ± 0,9	4,87 ± 0,7	ns
Einseitige Migräne n=30		4,85 4,74	ns
2 Tage nach Anfall n=10		4,5 ± 0,8	<0,03
Amplitude in mm n=42	1,89 ± 0,3	1,84 ± 0,3	ns
Einseitige Migräne n=30		1,84 1,85	ns
2 Tage nach Anfall n=10		1,74 ± 0,3	<0,04
Latenz in s n=42	0,232± ,02	0,231± ,02	ns
Einseitige Migräne n=30		0,23 0,23	ns
2 Tage nach Anfall n=10		0,235± ,02	ns
Dilatationsgeschwindigkeit in mm/s n=42	0,69 ± 0,2	0,67 ± 0,2	ns
Einseitige Migräne n=30		0,69 0,68	ns
2 Tage nach Anfall n=10		0,62 ± 0,1	0.08

Tab.3.2. Zusammenfassung der Parameter der Pupillenlichtreflexmessung von Patienten mit Migräne und Kontrollen. Bei einseitigem Migränekopfschmerz wurde die betroffene Seite zuerst genannt, sonst wurden die Seiten zusammen ausgewertet.

Die Messung des Pupillenlichtreflexes im Hinblick auf Pupillendurchmesser, Kontraktionsgeschwindigkeit und Amplitude nach einem Lichtstimulus von 10000 cd/m² ergab signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Migräne. Sie war als Beitrag zur Erfassung eventueller Tonusveränderungen bei Migränikern geeignet.

Die Messung der Latenz und der zweiten Dilatationsgeschwindigkeit hingegen

ergab keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit Migräne und Kontrollen. Die Parameter sind zur Erfassung eventueller Tonusveränderungen bei Migräne nicht geeignet.

3.1.2. Pupillenreaktion auf einem Lichtreiz von vier Sekunden

Die Differenz des Pupillendurchmessers vor Stimulusgabe und nach zehn Sekunden lag in der Kontrollgruppe bei 0,25 mm (n=10). Der Pupillendurchmesser war nach zehn Sekunden um 0,25 mm geringer, als zu Beginn der Messung. Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen.

Der Mittelwert der Differenzen des Pupillendurchmessers lag bei Patienten mit Migräne auch bei 0,25 mm. Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Im Seitenvergleich war der Mittelwert der Differenzen auf der von Migräne betroffenen Seite mit 0,16 mm um 0,16 mm geringer als mit 0,32 mm auf der nicht betroffenen Seite (n=10, t-Test für gepaarte Stichproben, $p < 0,02$). Auf der betroffenen Seite war die Redilatation, entgegen der Annahme einer sympathischen Unterfunktion verstärkt, auf der Gegenseite war sie vermindert.

Die Messung der Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus von vier Sekunden Dauer ergab im Hinblick auf die Pupillendifferenz vor und nach der Messung keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Migräne.

Es konnte ein signifikanter Seitenunterschied bei Patienten mit Migräne festgestellt werden. Die vom Kopfschmerz betroffene Seite dilatierte stärker. Die Untersuchung war daher geeignet, um Tonusveränderungen bei Patienten mit Migräne festzustellen.

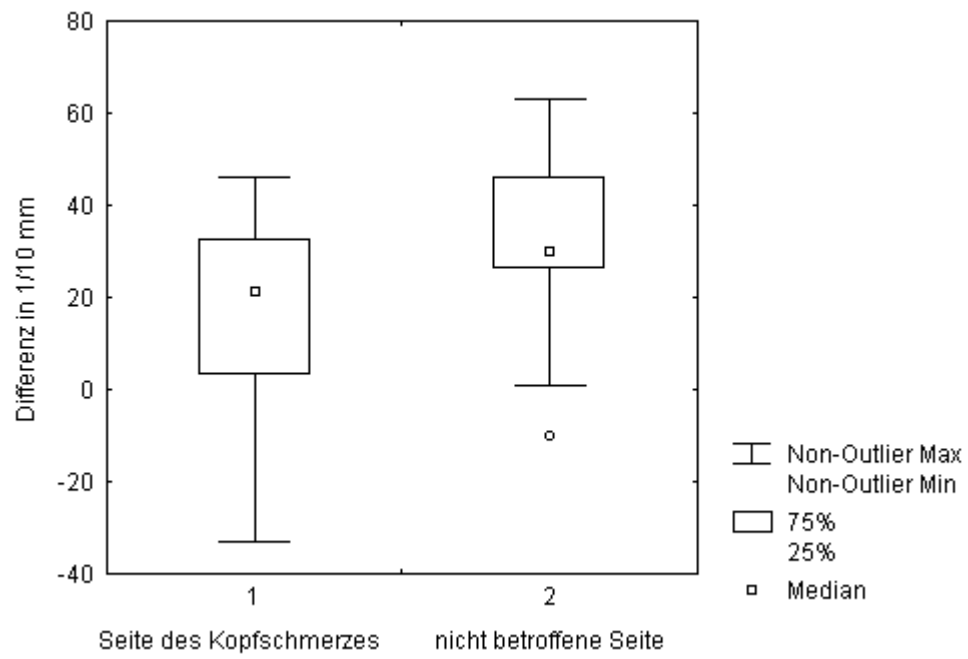


Abb. 3.4. Vergleich der Differenzen der Pupillenweite zu Beginn und nach 10 Sekunden auf der betroffenen Seite und der nicht betroffenen Seite, n=10.

3.2. Messung der Pupillenreaktion, der sympathischen Hautantwort und der visuellen Schmerzskala bei elektrischem Stimulus

3.2.1. Die Pupillenreaktion

In der Kontrollgruppe lag der Durchmesser auf beiden Seiten bei 6,67 mm (n=42). Die Amplitude lag auf beiden Seiten bei 0,25 mm (n=42). In der Patientengruppe zeigte sich ein beidseitig verminderter Durchmesser der von 6,31 mm links (n=42).

Der graphische Test ergab eine Normalverteilung. Der Vergleich der Mittelwerte von 6,31 mm bei Probanden mit Migräne und 6,67 mm in der Kontrollgruppe ergab einen signifikanten Unterschied von 0,36 mm (T-Test für unverbundene Stichproben, $p < 0,001$, KI [0,15;0,57], $n_1 = n_2 = 42$). Der Wert $\mu_{rel} = 0,49$ liegt im Konfidenzintervall. Der Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant, da der Bereich des Konfidenzintervalles nicht größer als 0,49 mm ist.

Der Vergleich der Mittelwerte der Amplituden der Pupillenreaktion auf den Schmerzstimulus ergab bei Probanden mit Migräne 0,25 mm und in der Kontrollgruppe 0,24 mm (T-Test, $p = 0,67$, KI [-0,03;0,03], $n_1 = n_2 = 42$). Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Es konnte kein relevanter Unterschied festgestellt werden.

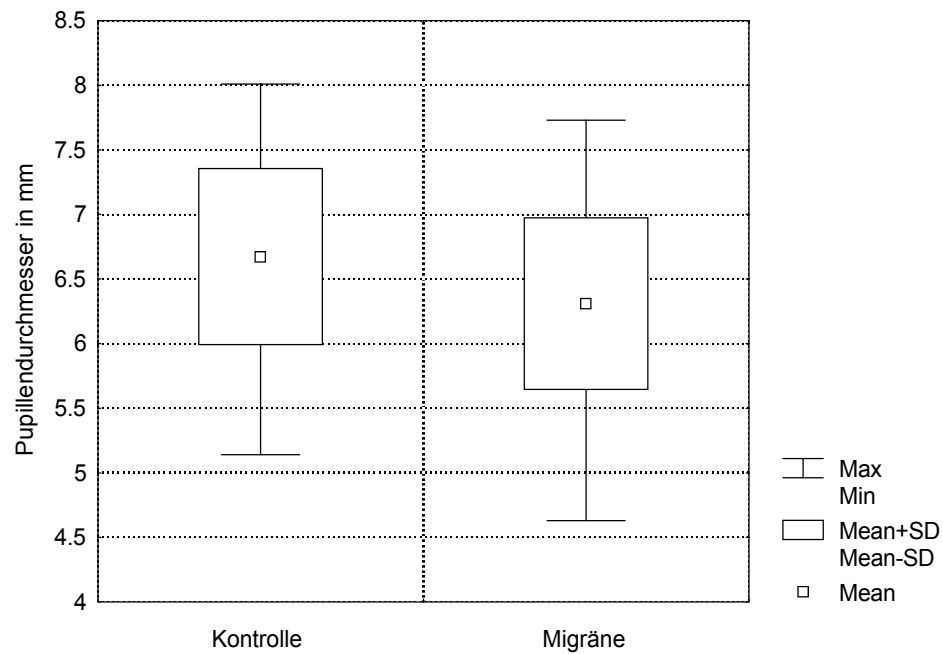


Abb.3.5. Messung des Pupillendurchmessers bei Applikation eines elektrischen Stimulus von 30 mA bei Patienten mit Migräne und Kontrollen, unter Einbeziehung beider Seiten, $n_1=n_2=42$.

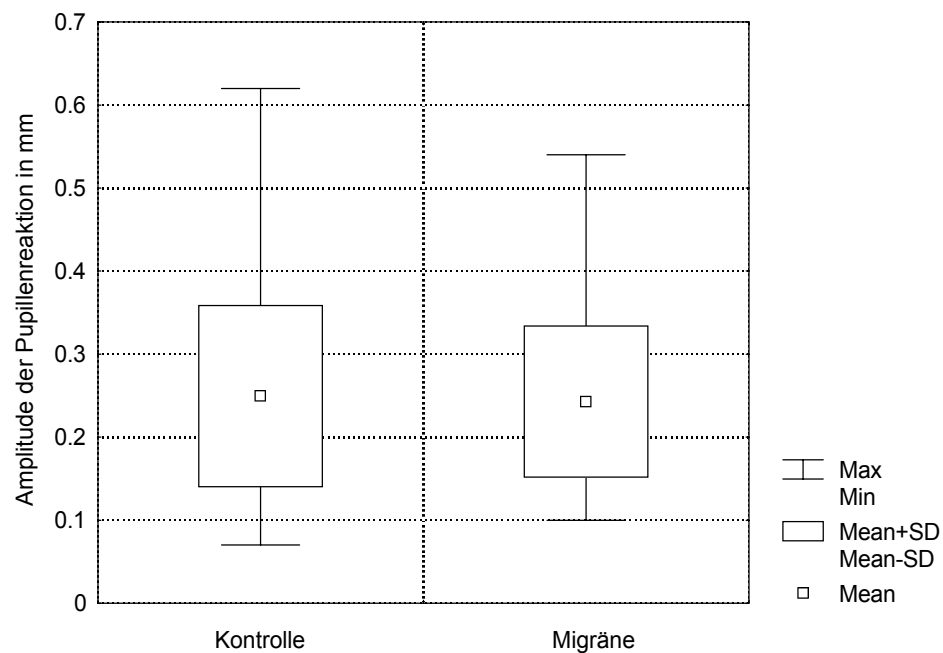


Abb.3.6. Amplitude der Pupillenreaktion auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA als Differenz von Pupillendurchmesser bei Gabe des Stimulus und maximaler Erweiterung des Pupillendurchmessers, unter Einbeziehung beider Seiten, $n_1=n_2=42$.

Die einseitig von Kopfschmerzen betroffenen Probanden hatten einen mittleren Durchmesser von 6,34 mm. Die mittlere Amplitude lag bei 0,24 mm. Zur Berechnung wurden beide Seiten einbezogen. Es war ein signifikanter Seitenunterschied bei 30 einseitig von Migräne Betroffenen von 0,18 mm festzustellen. Die vom Kopfschmerz betroffene Seite hatte einen Durchmesser von 6,25 mm und damit einen um 0,18 mm signifikant geringeren Durchmesser als die andere Seite mit 6,43 mm (T-Test für verbundene Stichproben, $p < 0,02$, $n = 30$, KI [0,05;0,31]). Es konnte kein relevanter Seitenunterschied der Amplitude festgestellt werden.

Bei zehn Probanden direkt nach einem Anfall zeigte sich mit einem Mittelwert von 6,24 mm ein noch geringerer Durchmesser (T-Test für unverbundene Stichproben, $p < 0,01$, $n_1 = 10$, $n_2 = 42$). Die Amplitude lag im Mittel bei 0,25 mm. Beide Seiten wurden in die Berechnung einbezogen. Es waren keine wesentlichen Seitenunterschiede von Durchmesser und Amplitude festzustellen.

Die Messung der Pupillenreaktion im Hinblick auf Pupillendurchmesser und Amplitude nach elektrischem Stimulus ergab signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Migräne und im Seitenvergleich bei Patienten mit einseitigem Migränekopfschmerz. Sie war als Beitrag zur Erfassung eventueller Tonusveränderungen bei Migränikern geeignet.

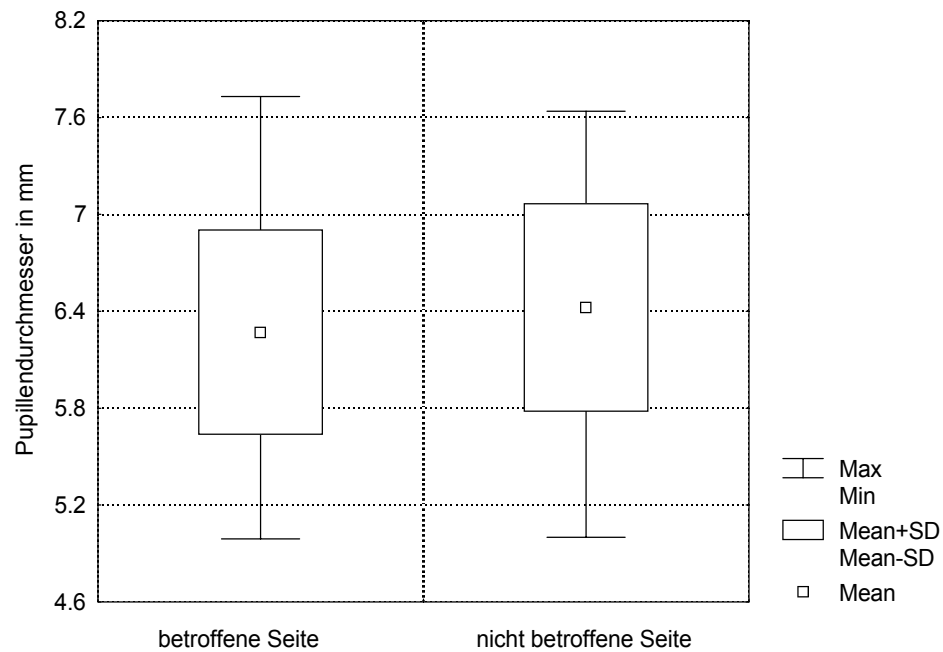


Abb.3.7. Vergleich des Pupillendurchmessers bei Gabe eines elektrischen Stimulus von 30 mA von vom Kopfschmerz betroffener und nicht betroffener Seite bei Migränikern (n=30).

	Kontrollen	Migräne	p
Durchmesser in mm n=42	6,67 ± 0,68	6,3 ± 0,67	< 0,001 KI [0,15-0,57]
Einseitige Migräne n=30		betroffen nicht 6,25 6,43	< 0,02 KI [0,05-0,31]
2 Tage nach Anfall n=10		6,24 ± 0,58	< 0,01
Amplitude in mm n=42	0,24 ± 0,11	0,25 ± 0,09	ns
Einseitige Migräne n=30		0,24 ± 0,09	ns
2 Tage nach Anfall n=10		0,25 ± 0,09	ns

Tab.3.3. Vergleich der Messung der Reaktion der Pupille auf einen Schmerzstimulus von 30 mA der Migräne- und Kontrollgruppe. Beide Seiten wurden in die Auswertung einbezogen. Bei einseitigem Kopfschmerz wurde zwischen betroffener und nicht betroffener Seite unterschieden.

3.2.1. Sympathische Hautantwort

Die Messung der sympathischen Hautantwort auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA Stromstärke und 0,2 ms Dauer ergab bei Patienten mit Migräne eine Amplitude von 7,06 mV und eine Latenz von 1,33 Sekunden ($n=42$).

In der Kontrollgruppe betrug der Mittelwert der Amplitude der sympathischen Hautantwort 7,55 mV ($n=40$). Der Mittelwert der Latenz lag hier bei 1,37 Sekunden ($n=40$).

Die Reaktion der Migräniker trat im Mittel 0,04 Sekunden früher ein und war um 0,49 mV vermindert. Die Auswertung ergab jedoch keine signifikanten Differenzen (T-Test für unverbundene Stichproben; Amplitude $p=0,57$; Latenz $p=0,47$, $n_M=42, n_K=40$).

Bei zehn Probanden innerhalb von 48 Stunden nach einem Anfall lag eine Amplitude von 5,32 mV, und eine Latenz von 1,33 Sekunden vor (T-Test für unverbundene Stichproben, Amplitude, $p=0,12$, $n_1=10, n_2=42$). Der Unterschied war nicht signifikant.

Die Messung der sympathischen Hautantwort im Hinblick auf Latenzen und Amplituden nach elektrischem Stimulus ergab keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Migräne, sie war als Beitrag zur Erfassung eventueller Tonusveränderungen bei Migränikern nicht geeignet.

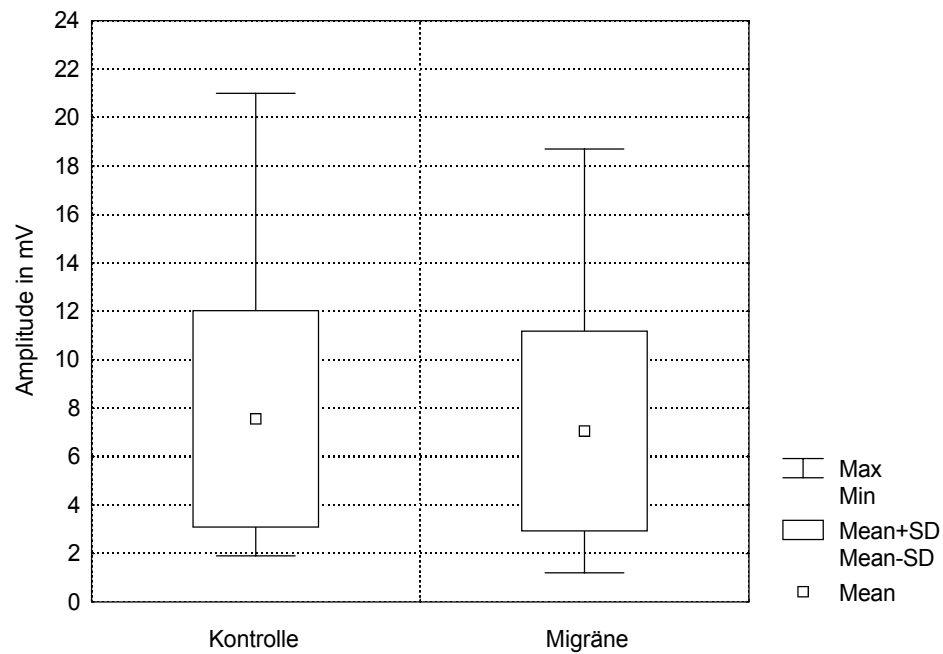


Abb.3.8. Verteilung von Amplitude der sympathischen Hautantwort auf einen elektrischen Stimulus von 30 mA bei 40 gesunden Kontrollprobanden und 42 Probanden mit Migräne.

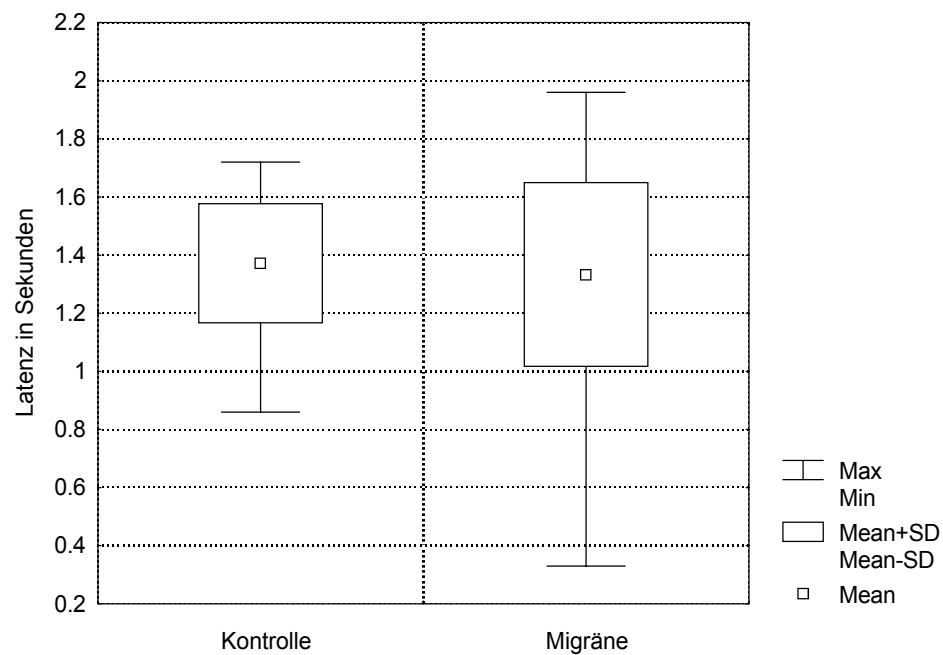


Abb.3.9. Verteilung von Latenz der sympathischen Hautantwort bei 40 gesunden Kontrollprobanden und 42 Probanden mit Migräne, nicht signifikant

	Kontrollen, n1	Migräne, n2	p
Amplitude in mV n1=40, n2=42.	7,55 ± 4,22	7,06 ± 4,13	ns
Latenz in Sekunden, n1=40, n2=42.	1,37 ± 0,2	1,33 ± 0,32	ns
Amplitude in mV n1=10, n2=40, bis 2 Tage nach Migräneanfall.	7,55 ± 4,22	5,32 ± 2,97	ns
Latenz in Sekunden, n1=10, n2=40, bis 2 Tage nach Migräneanfall.	1,37 ± 0,2	1,33 ± 0,32	ns

Tab.3.4. Messung der sympathischen Hautantwort auf einen elektrischen Schmerzstimulus von 30 mA bei Patienten mit Migräne und Kontrollen. Sechs Messungen, jeweils größte Amplitude und kürzeste Latenz.

3.2.3. Visuelle Schmerzskala

Patienten mit Migräne gaben eine Schmerzbewertung von 36 Prozent an. Bei den Probanden der Kontrollgruppe lag die Schmerzbewertung bei 33 Prozent.

Der Vergleich der Ergebnisse der subjektiven Schmerzbewertung zeigte eine etwas höhere Bewertung des Schmerzes durch die Patienten mit Migräne. Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant (t-Test für unverbundene Stichproben; $p=0,35$; $n_1=n_2=42$).

Die Ergebnisse der subjektiven Schmerzbewertung nach elektrischem Stimulus, mit Hilfe einer visuellen Schmerzskala, ergab keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Migräne. Die Bestimmung war als Beitrag zur Erfassung einer unterschiedlichen Schmerzbewertung von Migränikern nicht geeignet.

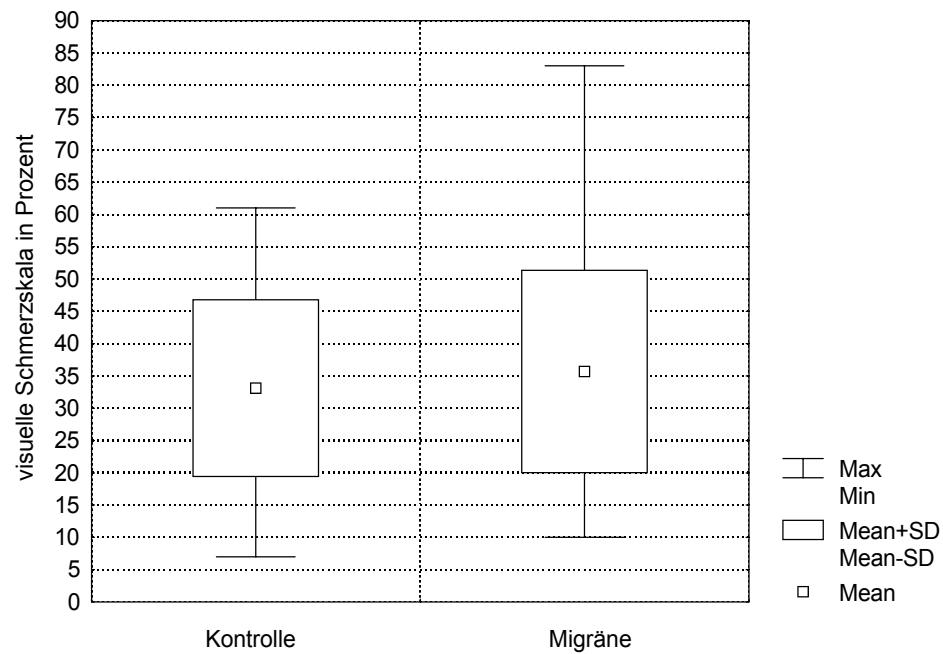


Abb.3.10. Messung der Schmerzbewertung mit einer visuellen Schmerzskala nach sechsmaligem elektrischem Stimulus von 30 mA bei 42 Kontrollprobanden und 42 Probanden mit Migräne.

	Kontrollen, n1	Migräne, n2	p
Visuelle Schmerzskala in Prozent, n1=40, n2=42	32,7 ± 12,27	35,7 ± 15,67	ns

Tab.3.5. Messung der Schmerzbewertung mit einer visuellen Schmerzskala nach sechsmaligem elektrischen Schmerzstimulus von 30 mA bei Patienten mit Migräne und Kontrollen.

3.3. Erstellung von Normwerten

Die Perzentilenkurven der Daten von 1263 Probanden von Loewenfeld zeigt eine Zunahme des Pupillendurchmessers bis zum 20. Lebensjahr (40, 41, Anhang 4, 5; Abb.2.12-13.). Die 50 Prozent Perzentile liegt dann bei etwa 6,7 mm. Im Alter von fünf und 30 Jahren liegt sie bei etwa 5,9 mm. Im Alter von 60 Jahren bei 5 mm und im Alter von 90 Jahren bei 4,5 mm (Tab.3.6., Abb.3.11).

Die eigenen Normwerte von 64 Probanden im Alter zwischen zehn und 70 Jahren liegen im Bereich der publizierten Normwerte. Die Daten zeigen eine ähnliche Altersverteilung, wie die Daten von Loewenfeld (Tab.3.6., Abb.3.11).

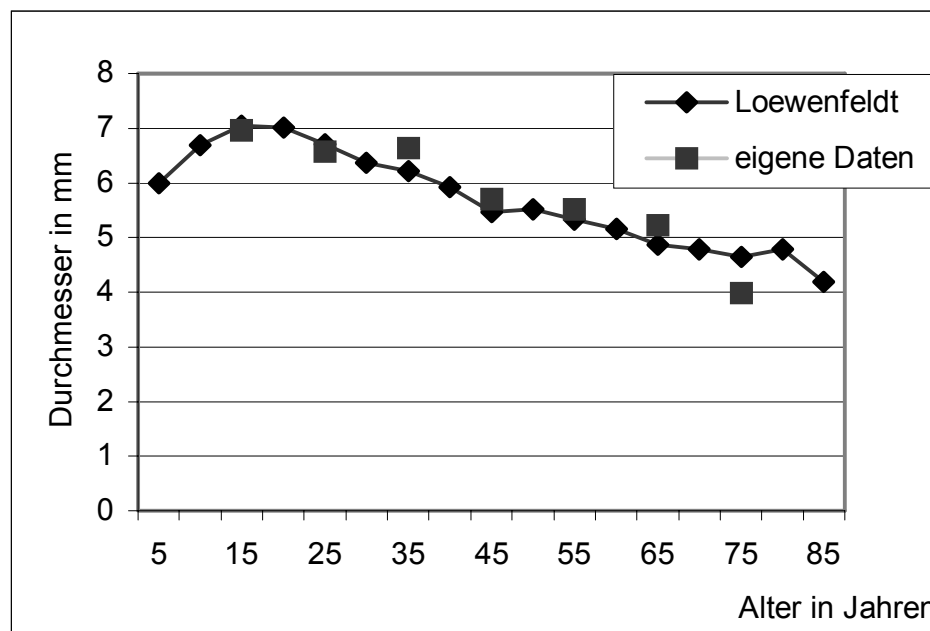


Abb.3.11. Vergleich der Mittelwerte des Pupillendurchmessers aus den veröffentlichten Daten von Loewenfeld (n=1263) mit Mittelwerten unserer Daten (n=64, pro Dekade zehn Probanden, Dekade 70-80, n=4).

Alter	Mittelwert Loew.	SD L.	5.Perzentile Loew.	95.Perzentile Loew.	Mittelwert Eigene M.
5	5,99	0,84	4,49	7,24	
10	6,69	0,68	5,55	7,91	
15	7,05	0,77	5,93	8,18	6,97
20	7,01	0,77	5,41	8,15	
25	6,71	0,74	5,55	7,9	6,57
30	6,36	0,78	4,93	7,78	
35	6,22	0,76	4,99	7,39	6,63
40	5,92	0,82	4,6	7,1	
45	5,46	0,73	4,23	6,45	5,71
50	5,51	0,78	4,32	6,78	
55	5,32	0,6	4,31	6,22	5,51
60	5,16	0,9	3,5	6,34	
65	4,86	0,79	3,58	6,07	5,22
70	4,78	0,73	3,72	6,28	
75	4,64	0,75	3,46	5,73	3,98
80	4,78	0,91	3,15	6,25	
85	4,19	0,67	2,99	5,33	

Tab.3.6. Darstellung der digitalisierten Normwerte des Pupillendurchmessers von 1263 Probanden (publizierte Daten von Loewenfeld (40, 41)) und von 64 Probanden der eigenen Studie (pro Dekade zehn Probanden, Dekade 70-80, n=4).

4. DISKUSSION

4.1. Veränderungen des Pupillenlichtreflexes

4.1.1. Messung des Pupillendurchmessers als diagnostischer Test für Migräne

Der Pupillendurchmesser bei Migränikern ist im Vergleich mit Kontrollen vermindert. Die Validität dieses diagnostischen Tests als Entdeckungstest für Migräne ist gering, weil die Sensitivität, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß ein Erkrankter richtig diagnostiziert wird, mit 33 Prozent gering ist. Als Bestätigungstest ist die Messung des Pupillendurchmessers eher geeignet, da die Spezifität mit 81 Prozent relativ hoch ist. Die leicht unterschiedliche Altersverteilung in beiden Gruppen ist jedoch zu berücksichtigen. Der Pupillendurchmesser schwankt zwischen fünf und acht Millimetern, damit sind die interindividuellen Schwankungen des Pupillendurchmessers groß.

4.1.2. Sympathisch bestimmte Parameter des Pupillenlichtreflexes

Bei der Messung des Pupillenlichtreflexes zeigt sich der Pupillendurchmesser bei Migränikern im Vergleich mit einer altersgleichen Kontrollgruppe signifikant um 0,27 mm vermindert. Der Unterschied ist klinisch nicht relevant. Es sind keine signifikanten Seitenunterschiede bei einseitig von Migräne Betroffenen festzustellen. Der Pupillendurchmesser der Migräniker ist direkt nach dem Anfall geringer als sieben Tagen nach einem Anfall. Die Veränderungen sind beidseitig festzustellen.

Als Ursache des verminderten Durchmessers bei Migränikern werden eine postganglionäre sympathische Störung (14, 15, 19) oder eine zentrale sympathische Unterfunktion (23, 31) diskutiert. Ein Einfluß des trigeminovaskulären Systems wurde ebenfalls angenommen (20). Andererseits könnte eine Imbalance des autonomen Nervensystems zwischen zwei Kopfschmerzattacken ein Grund für die Kopfschmerzauslösung sein (6, 28). Ergebnisse der Messung des Pupillendurchmessers und der lokalen Durchblutung von Drummond et al.

sprechen für eine einseitige postganglionäre sympathische Tonusverminderung sowohl im Anfall als auch zwischen zwei Anfällen (19). Danach kann die Ursache für den verminderten Sympathikotonus eine Vasodilatation der A. carotis interna während des Migräneanfalls sein. Eine Kompression perivaskulärer sympathischer Neurone durch eine entzündungsbedingte Vasodilatation wird vermutet (19, 20). Sympathische Neurone verlaufen von der ersten Thorakalwurzel zum Ganglion cervicale superior. Dort erfolgt die synaptische Umschaltung auf das 3. Neuron. Die postganglionären Neurone bilden den Plexus caroticus internus und externus und verlaufen dann mit der A. carotis interna bzw. externa und der A. ophthalmica zum Auge, zur Stirn und zur Wange (20). De Marinis et al. vermuten aufgrund von pharmakologischen Studien ebenfalls eine postganglionäre sympathische Störung. Da beide Seiten gleich betroffen sind und die Veränderungen bei Patienten mit vaskulären Störungen größer sind, vermuten auch sie eine transiente Gefäßschädigung durch den Migräneanfall (14, 15). Die sympathische Unterfunktion konnte mit abnehmender Intensität von ihnen nur bis zu sieben Tagen nach einem Anfall nachgewiesen werden (14).

Die eigenen Versuche unterstützen die Schlußfolgerungen dieser Untersuchungen. Die lokale sympathische Unterfunktion war kurz nach dem Anfall stärker ausgeprägt und einseitig auf der betroffenen Seite betont.

Wir vermuten, daß es unterschiedliche Gründe für die sympathische Dysfunktion gibt: Der erniedrigte sympathische Tonus zwischen den Anfällen kann ein Grund für die Kopfschmerzauslösung darstellen, weil weitere Arterien eher zu einer Beeinträchtigung perivaskulärer trigeminaler Nerven führen. In einem Anfall nimmt der sympathische Tonus dann weiter ab, weil die sympathischen Fasern im Gebiet der A. carotis interna durch entzündungsbedingte Vasodilatation komprimiert werden.

Auf der anderen Seite weisen Studien mit Hilfe der Positronen Emissions Tomographie (PET) auf eine Veränderung der Antinozizeption hin. Weiller et al. haben einen erhöhten Blutfluß während eines Migräneanfalls mit dem Positronen Emissions Tomogramm in den Hemisphären, im visuellen und auditiven Assoziationskortex und im Hirnstamm nachweisen können (67). Nachdem die Patienten durch Sumatriptan eine Kopfschmerzfreiheit erreicht hatten, konnte

die vermehrte Durchblutung nur noch im Hirnstamm nachgewiesen werden. Sie vermuten daher, daß durch ein Zentrum im Hirnstamm die Antinozizeption und die vaskuläre Kontrolle geregelt wird. Dieses Zentrum könnte auch einen direkten Einfluß auf das vegetative Nervensystem ausüben und auf diese Weise Pupillenveränderungen verursachen.

Fanciullacci und Herman vermuten eine zentrale sympathische Unterfunktion nach einem Anfall als Folge einer Aktivierung des zentralen sympathischen Systems im Anfall (23, 31). Diese Theorie konnte hier nicht bestätigt werden, da wir nicht im Anfall gemessen haben und es keine Hinweise auf eine sympathische Überfunktion nach einem Anfall gab. Es konnte jedoch durch Studien, mit elektrischer Stimulation von L. coeruleus und von Kerngebieten des N. trigeminus, bei Katzen eine Gefäßerweiterung der A. carotis erzeugt werden (19). Eine zentrale sympathische Erregung könnte ein Teil eines Generators für den Migränekopfschmerz sein oder durch trigeminale Afferenzen bewirkt werden. Um die Hypothese eines zentralen sympathischen Einflusses in Form einer Hemmung des Ncl. Edinger Westphal zu testen, kann eine Studie mit peripher wirkenden alpha – Blockern durchgeführt werden.

4.1.3. Parasympathisch bestimmte Parameter des Pupillenlichtreflexes

Die Ergebnisse von Kontraktionsgeschwindigkeit und Amplitude bei zehn Probanden, die bis zu zwei Tagen nach einem Anfall gemessen wurden, zeigen signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die Verminderung von Kontraktionsgeschwindigkeit und Amplitude sprechen für eine parasympathisch Unterfunktion (69). Die Latenz, als wichtigster parasympathisch bestimmter Parameter, war nicht betroffen.

Eine parasympathische Unterfunktion nach einem Migräneanfall, die mit der Messung der Parameter des Pupillenlichtreflexes festgestellt werden kann, wurde jedoch bisher nicht beobachtet. Parasympathische Veränderungen wurden bisher lediglich in Form eines Adie-Syndroms nach einem Migräneanfall beschrieben (54). Da die parasympathischen Nervenfasern jedoch nicht mit Gefäßen verlaufen, kann das Erklärungsmodell der Nervenkompression nicht herangezogen werden. Es ist nicht zu erklären, inwieweit die parasympathisch

bestimmte Pupillenreaktion, die durch den N. oculomotorius vermittelt wird, durch periphere Gefäßveränderungen beeinflusst werden kann. Es liegt hier keine direkte anatomische Beziehung von Gefäßen mit dem N. oculomotorius vor. Der N. oculomotorius verläuft intrakraniell nach Austritt aus dem Hirnstamm im Bereich der Pons durch den Sinus cavernosus und anschließend zwischen A. cerebri posterior und A. cerebelli superior weiter zur Fissura orbitalis superior (20). Der verminderte parasympathische Tonus kann teilweise durch einen verminderten Pupillenlichtreflex bei kleinerer Pupillenfläche erklärt werden. Die Amplitude des Pupillenlichtreflexes vermindert sich um etwa acht Prozent. Die Konstriktion der Pupille verhält sich proportional zum Logarithmus der Pupillenfläche und damit zum Lichteinfall. Danach kann die Amplitude um zwei ein halb Prozent durch die Pupillenflächenveränderung vermindert werden.

Eine zentrale sympathische Hemmung oder eine Aktivierung trigeminal parasympathischer Reflexe kann weiterhin vermutet werden. Der parasympathische Tonus wird durch den Ncl. Edinger Westphal im Hirnstamm gesteuert. Dieser Tonus unterliegt zum einen den afferenten Nervenfasern der Sehbahn im Rahmen des Pupillenlichtreflexes und zum anderen dem inhibitorischen Einfluß des zentralen Sympathikus (Locus coeruleus, Hypothalamus), (32, 44, 58, 72). Eine zentrale sympathische Aktivierung des Locus coeruleus kann über eine Hemmung des Edinger-Westphal-Kern die parasympathische Unterfunktion bewirken. Da die Veränderung von parasympathisch bestimmten Parametern gering war und die Latenz nicht betroffen war, kann die Ursache eine zentrale sympathische Tonuserhöhung sein. Dies würde jedoch im Widerspruch zu unseren Ergebnissen stehen.

Drummond et al. vermuten aufgrund von Studien der Gesichtsdurchblutung, daß die Erweiterung der Gefäße im Anfall die Folge von parasympathischer Tonuserhöhung ist (20). Sie vermuten eine periphere Aktivierung trigeminal parasympathischer Reflexe im Migräneanfall (20). Eine verstärkte parasympathische Innervation der Pupillenmuskulatur im Anfall ist also auch denkbar. Sie könnte von einer reaktiven parasympathischen Unterfunktion gefolgt sein, die hier durch verminderte Kontraktionsgeschwindigkeit und Amplitude des Pupillenlichtreflexes meßbar wird.

4.1.4. Pupillenreaktion auf einen Lichtstimulus von vier Sekunden Dauer

Bei der Untersuchung der Redilatation mit einem Lichtstimulus von vier Sekunden zeigte sich ein signifikanter Seitenunterschied. Die von Kopfschmerzen betroffene Seite redilatierte stärker als die nicht betroffene Seite.

Wir konnten keine sympathische Tonusverminderung bei Patienten mit Migräne feststellen. Unser Ergebnis widerspricht den Erwartungen und den anderen Ergebnissen, die auf eine sympathische und parasympathische Tonusverminderung nach einem Anfall hindeuten.

Beim Horner Syndrom konnte bei der Messung der Redilatation ein Redilatationsdefizit als Zeichen einer sympathischen Unterfunktion festgestellt werden (35).

4.2. Pupillenreaktion, sympathische Hautantwort und visuelle Schmerzskala bei elektrischem Stimulus

4.2.1. Die Pupillenreaktion

Bei Migränikern ist der Pupillendurchmesser zu Beginn der Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus im Vergleich zu Kontrollen signifikant um 0,37 mm vermindert. Der Pupillendurchmesser der Kontrollgruppe liegt im Bereich des Durchmessers nach Dunkeladaptation (6,67mm vs. 6,7 mm). Der Pupillendurchmesser bei den Migränikern ist im Vergleich zum Durchmesser nach Dunkeladaptation vermindert (6,3 mm vs. 6,43 mm). Im Seitenvergleich bei Migränikern ist der Pupillendurchmesser auf der betroffenen Seite um 0,18 mm signifikant vermindert.

Dem geringeren Pupillendurchmesser bei den Patienten mit Migräne kann eine verminderte sympathische Aktivierung zu Grunde liegen. Die Pupillen werden normalerweise in Erwartung des Schmerzstimulus weiter. Als Reaktion auf den Schmerzstimulus dilatieren sie nochmals. Die Erwartungshaltung der Probanden entspricht einer Erregung des sympathischen Nervensystems. Hier konnte

ein Seitenunterschied festgestellt werden. Der Pupillendurchmesser war auf der vom Kopfschmerz betroffenen Seite im Vergleich zur Gegenseite signifikant vermindert. Diese Beobachtung weist auf eine lokale sympathische Tonusverminderung hin, die verschiedene Ursachen haben kann. Auf mögliche Gründe wurde bereits im Kapitel zum Pupillenlichtreflex eingegangen.

Mit Verminderung der Amplitude der Pupillenreaktion auf einem Schmerzstimulus ist in diesem Fall der verminderte sympathische Tonus nicht nachzuweisen. Nach Wilhelm geht bei sympathischer Läsion die Fähigkeit der Pupille, auf psychosensorische Reize zu reagieren, nicht verloren (71). Es wurde nur eine Abnahme der Amplitude festgestellt. Dem Sympathikus kann bei der Reaktion auf psychosensorische Reize eine untergeordnete Rolle zugeschrieben werden (71). Der parasympathische Okulomotoriuskern wird möglicherweise zentral gehemmt (71).

4.2.2. Die sympathische Hautantwort - generalisierte oder lokale sympathische Unterfunktion ?

Die Messung der sympathischen Hautantwort ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Die Habituation der sympathischen Hautantwort als Methode zur Evaluierung der peripheren Orientierungsreaktion war in vorherigen Untersuchungen ebenfalls nicht betroffen (39, 61). Andererseits konnten Siniatchkin et al. Unterschiede in der zentralen Habituation nach einem Anfall beim sogenannten Alpha Blocking, einer EEG gestützten Methode, feststellen (61). Vor einem Anfall beobachteten sie eine Habituation der Contingent Negative Variation und des Alpha Blocking. Basierend auf diese Untersuchungen vermuten sie periodische Veränderungen zentraler neurophysiologischer Parameter im kopfschmerzfreien Intervall (61).

Andere Untersuchungsverfahren zeigten generalisierte Veränderungen des vegetativen Tonus im Migräneintervall. Mit Hilfe kardiovaskulärer Reflexe (Blutdruck, Puls, Orthostase-Reaktion) (6, 28, 56) wurde eine leichte parasympathische Tonusverminderung und eine stärkere Verminderung des sympathischen

Tonus festgestellt. Da diese Veränderungen der kardiovaskulären Reflexe von der Dauer der Krankheit abhängen, ist es möglich, daß die sympathische Hautantwort bei den jungen Patienten unserer Studie noch nicht beeinträchtigt ist.

Die Ursache für eine generalisierte autonome Unterfunktion bei langer Krankheitsdauer ist unklar. Es kann eine Erschöpfung des autonomen Nervensystems nach einem Anfall vorliegen, da das autonome Nervensystem im Anfall durch Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Durchfall erregt werden kann. Eine medikamentöse Therapie über einen längeren Zeitraum durch Ergotamine oder Triptanderivate kann die autonome Funktion ebenfalls beeinträchtigen. Eine generalisierte Tonusveränderung durch einen zentralen Migränegenerator kann auch vermutet werden.

Im Migräneintervall sind wahrscheinlich nur lokale kraniale Anteile des autonomen Nervensystems, z.B. der Pupillenlichtreflex, das sudomotorische System und die Blutgefäße des Kopfes von einer Tonusverminderung betroffen (9). Nach längerer Dauer der Erkrankung kann im migränefreien Intervall zusätzlich auch der periphere autonome Tonus verändert sein.

4.2.3. Visuelle Schmerzskala

Die Ergebnisse der visuellen Analogskala zeigten keine relevanten Unterschiede beider Gruppen.

Die erhöhte Sensibilität der trigeminalen Nervenfasern kann ihre Ursache in einer autonomen Dysfunktion haben, aber es könnte auch eine Bahnung von Schmerz durch den N. trigeminus, bzw. durch seine Verschaltung in den Kerngebieten erfolgen. Beeinflussung des Schmerzes durch absteigende Bahnen im Hinterhorn des Rückenmarkes wurde durch die zweite wesentliche Aussage der Gate Control Theorie von Melzack und Wall im Jahre 1965 beschrieben (46). Aus dem Rhombencephalon absteigende Faserbahnen modulieren auf der Ebene des spinalen Trigeminskerngebietes und des Rückenmarkes die Nozizeption (11). Es kann so zu einer erhöhten Schmerzempfindlichkeit bei chronischem Schmerz kommen. Migräniker empfanden in unserer Untersuchung einen elektrischen Stimulus am Handgelenk stärker, der Unterschied zur Kon-

trollgruppe war jedoch nicht signifikant.

4.3. Normwerte

Die eigenen Normwerte von 64 Probanden im Alter zwischen zehn und 70 Jahren liegen im Bereich der publizierten Normwerte von Loewenfeld, die als Perzentilenkurven von uns berechnet wurden. Die eigenen Daten zeigen eine ähnliche Altersverteilung. Wegen des geringen Unterschiedes und des großen Stichprobenumfangs können die Perzentilenkurven der Daten von Loewenfeld verwendet werden, um einen pathologischen Pupillendurchmesser festzustellen (40, 41, Anhang 4, 5; Abb.2.12-13.). Wenn ein Meßwert unterhalb der fünften Perzentile oder oberhalb der 95. Perzentile liegt, kann er als pathologisch angesehen werden und bedarf einer weiteren Abklärung. Die zweifache Standardabweichung vom Mittelwert könnte auch als Normbereich verwendet werden.

Bei der Abnahme des Pupillendurchmessers im Laufe des Lebens kann es sich um einen physiologischen Alterungsprozeß handeln. Eine andere Möglichkeit ist die größere Müdigkeit im Alter. Müdigkeit und emotionale Gelassenheit bewirken einen geringeren Pupillendurchmesser.

Die Meßbedingungen und Meßmethoden waren in unserer Untersuchung und bei den Messungen von Loewenfeld unterschiedlich. Die Daten von Loewenfeld wurden nach drei Minuten Dunkeladaptation durch einmalige Fotografie beider Augen erhoben. Es wurde der Mittelwert berechnet. Eigene Normwerte wurden mit fünfmaliger Messung eines Auges nach fünf Minuten Dunkeladaptation bestimmt. Entgegen der Erwartung liegen die eigenen Normwerte im oberen Bereich der Perzentilenkurven von Loewenfeld. Da nach drei Minuten Dunkeladaptation der Pupillendurchmesser wieder abnimmt, müßten die Daten von Loewenfeld eigentlich etwas höher liegen als unsere. Der Unterschied beider Gruppen ist irrelevant und kann mit der geringen Stichprobe bei unserer Studie erklärt werden. Ein anderer Grund könnte die Erwartung des Lichtstimulus sein, die eine weitere Pupille bewirkt.

4.4. Ausblick

Die Verminderung des parasympathischen Tonus direkt nach dem Migräneanfall sowie die vermehrte Redilatation auf der betroffenen Seite sollten in weiteren Studien überprüft werden.

Migräniker sollten sowohl im Migräneanfall als auch im migränefreien Intervall untersucht werden. Um die Art einer Veränderung des vegetativen Tonus festzustellen, empfiehlt sich die Messung im Hellen und im Dunkeln. So könnte sicher festgestellt werden, ob die Pupillenstörung überwiegend parasympathisch oder mehr sympathisch bedingt sind. Um die Hypothese eines zentralen sympathischen Einflusses in Form einer Hemmung des Ncl. Edinger Westphal zu testen, kann eine Studie mit peripher wirkenden alpha – Blockern durchgeführt werden.

Die gleichzeitige Messung beider Augen wäre hier von Vorteil, um Meßungenauigkeiten durch nicht simultane Messungen zu vermeiden. Weiterhin könnte untersucht werden, ob die beobachteten Veränderungen bei Migränikern unter pharmakologischer oder alternativer Therapie rückläufig sind.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie haben wir lokale und generalisierte Veränderungen des autonomen Nervensystems verglichen. Die verwendeten Verfahren waren die Infrarot – Video – Pupillographie und die Sympathische Hautantwort. Wir untersuchten ob die Messung des Pupillenlichtreflexes zur Diagnosefindung bei Migräne beitragen kann und ob die Pupillographie zusätzliche Informationen zur Pathophysiologie von Migräne liefern kann.

Zweiundvierzig Patienten mit Migräne, die innerhalb einer Woche nach einem Anfall gemessen wurden, und 42 Kontrollprobanden wurden in die Studie einbezogen. Die gemessenen Parameter des Pupillenlichtreflexes waren der Durchmesser, die Latenz, die Amplitude, die Kontraktionsgeschwindigkeit und die zweite Dilatationsgeschwindigkeit. In einem weiteren Versuchsteil wurde die Pupillenreaktion auf einen Schmerzstimulus gemessen. Der Pupillendurchmesser, die Amplitude, die sympathische Hautantwort und die visuelle Schmerzskala wurden ausgewertet. Eine Erhebung von Normwerten des Pupillendurchmessers bei 64 Probanden im Alter zwischen zehn und 70 Jahren wurde außerdem durchgeführt.

Bei der Messung des Pupillenlichtreflexes zeigte sich bei Migränikern beidseitig ein im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe um 0,27 mm signifikant verminderter Pupillendurchmesser ($p < 0,01$). Pupillenkontraktionsgeschwindigkeit und Durchmesserdifférenz (Amplitude) des Pupillenlichtreflexes bei zehn Probanden innerhalb von zwei Tagen nach einem Migräneanfall zeigten beidseitig eine signifikante Verminderung im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Weitere Parameter des Pupillenlichtreflexes waren nicht signifikant verändert, wie z.B. die Latenz, die zweite Dilatationszeit und der Seitenunterschied von betroffener und nicht betroffener Kopfhälfte im Hinblick auf den Pupillendurchmesser. Niedrige Sensitivität bei höherer Spezifität beschränken den diagnostischen Wert der Messung des Pupillendurchmessers als Test für Migräne (33 und 81 Prozent).

Der Pupillendurchmesser bei Migränikern zu Beginn der Pupillenreaktion auf einen elektrischen Schmerzstimulus am Handgelenk war beidseitig signifikant

um 0,37 mm vermindert ($p < 0,001$). Im Seitenvergleich bei Migränikern mit einseitigem Kopfschmerz war der Durchmesser auf der betroffenen Seite um 0,18 mm geringer ($p < 0,05$). Die Amplitude der Pupillenreaktion zeigte jedoch keine Veränderungen. Schmerzwahrnehmung und Messung der sympathischen Hautantworten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Die Messung der Veränderungen des Pupillendurchmessers bei Migränikern bis zu einer Woche nach einem Anfall bestätigt die Annahme einer sympathischen Unterfunktion. Die lokale sympathische Unterfunktion war kurz nach dem Anfall stärker ausgeprägt und einseitig auf der betroffenen Seite betont. Der niedrige sympathische Tonus zwischen den Anfällen kann ein Grund für den Kopfschmerz darstellen, weil erweiterte Arterien eher zu einer Beeinträchtigung perivaskulärer trigeminaler Nerven führt. Es wird vermutet, daß in einem Migräneanfall der sympathische Tonus weiter abnimmt, weil die sympathischen Fasern im Gebiet der A. carotis interna komprimiert werden. Eine Erklärung für die leichte parasympathische Unterfunktion nach einem Anfall kann eine periphere Aktivierung trigeminal parasympathischer Reflexe im Migräneanfall sein. Sie kann von einer reaktiven parasympathischen Unterfunktion gefolgt sein. In unserer Studie wurden, im Einklang mit vorliegender Literatur, mit Hilfe der sympathischen Hautantwort keine signifikanten Veränderungen des peripheren sympathischen Nervensystems festgestellt (39, 61). Generalisierte Veränderungen kardiovaskulärer Reflexe können bei langer Krankheitsdauer gemessen werden (6, 28, 56). Die Ursache dafür ist noch nicht geklärt, es werden unter anderem periodische Veränderungen zentraler neurophysiologischer Parameter vermutet.

Im Migräneintervall sind wahrscheinlich nur lokale kraniale Anteile des autonomen Nervensystems, z.B. der Pupillenlichtreflex, das sudomotorische System und die Blutgefäße des Kopfes von einer Tonusverminderung betroffen (9). Nach längerer Dauer der Erkrankung kann im migränefreien Intervall zusätzlich auch der periphere autonome Tonus verändert sein.

6. LITERATUR

- (1) Adrian, W.:
Über den Zusammenhang der spektralen Empfindlichkeit des Auges und der Pupillenkonstriktion. In:
Alexandridis, E. (Hrsg.) Die normale und die gestörte Pupillenbewegung.
J. F. Bergmann, München, 1973, 43-51.
- (2) Alexandridis, E., K.-H. Gräser, H. Helmle.:
Handpupillometer zur Prüfung der Pupillenlichtreflexe in der Praxis und am Krankenbett.
Ophthalmologe, 91 (1994) 191-193.
- (3) Alexandridis, E.:
Lichtsinn und Pupillenreaktion. In:
Alexandridis, E. (Hrsg.) Die normale und die gestörte Pupillenbewegung.
J. F. Bergmann, München, 1973, 58-71.
- (4) American Academy of Neurology:
Clinical autonomic testing report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee.
Neurology, 46 (1996) 873-880.
- (5) Antonaci, F., T.A. Fredriksen:
Electronic Pupillometry in healthy controls. Response to sympathomimetics.
Funct. Neurol., 4 (1989) 91-103.
- (6) Appel, S., A.Kuritzky, I. Zahavi, M. Zigelman, S. Akseirod:
Evidence for instability of the autonomic nervous system in patients with migraine Headache.
Headache, 32 (1992) 10-17.
- (7) Baba, M., Y. Watahiki, M. Matsunaga, K. Takebe:
Sympathetic skin response in healthy man.
Electromyogr. Clin. Neurophysiol., 28 (1988) 277-283.
- (8) Balottin, U., D. Arisi, G.M. Frigo, G. Lanzi:
Iris adrenergic sensitivity and migraine in pediatric patients.
Headache, 23 (1983) 32-33.

- (9) Battistella, P. A., R. Ruffilli, F. Zacchello:
Pupillary Adrenergic Sensitivity and Idiopathic Headache in Pediatric Patients.
Headache, 29 (1989) 163-166.
- (10) Berlitz, P.:
Basiswissen Neurologie.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 3. Auflage, 1998.
- (11) Birbaumer, N., R.F. Schmidt:
Biologische Psychologie.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 1. Auflage, 1990.
- (12) Braune, H.-J., C. Horter:
Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients.
J. Neurol. Sci., 138 (1996) 120-124.
- (13) Dabbs, J.M.:
Testosterone and pupillary response to auditory sexual stimuli.
Physiol. Behav., 62 (1997) 909-912.
- (14) De Marinis, M, S. Assenza, F. Carletto.:
Oculosympathetic alterations in migraine patients.
Cephalalgia, 18 (1998) 77-84.
- (15) De Marinis, M.:
Pupillary abnormalities due to sympathetic dysfunction in different forms in idiopathic headache.
Clinical Autonomic Research, 4 (1994) 331-338.
- (16) Devarrieux, L., F. Chapon, F. Viader, P. Houtteville, B. Lechevalier:
Hémicranie paroxystique avec mydriase homolatérale.
Presse méd., 15 (1986) 932.
- (17) Diener, H. C., K. Brune, W. D. Gerber, H. Göbe, V. Pfaffenrath:
Behandlung der Migräneattacke und Migräneprophylaxe.
Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft.
Dt. Ärztebl., 94 (1997) A-3092-3102.
- (18) Drummond, P.D.:
Cervical sympathetic deficit in unilateral migraine headache.
Headache, 31 (1991) 669-672.

- (19) Drummond, P. D.:
Disturbances in ocular sympathetic function and
facial blood flow in unilateral migraine headache.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 53 (1990) 121-125.
- (20) Drummond, P.D.:
Sweating and vascular responses in the face: normal regulation and
dysfunction in migraine, cluster headache and harlequin syndrome.
Clin. Auton. Res., 4 (1994) 273-285.
- (21) Duus, P.:
Neurologisch – topische Diagnostik.
Thieme, Stuttgart, New York, 7.Auflage, 2001.
- (22) Ellermeier, W., W. Westphal:
Gender differences in pupil reactions to painful stimuli.
Pain, 61 (1995) 435-439.
- (23) Fanciullacci, M.:
Iris adrenergic impairment of ideopathic headache.
Headache, 19 (1979) 8-13.
- (24) Göbel, H.:
Der Kopfschmerzfragebogen.
TW. Neurologie Psychiatrie, 9 (1995) 493-495.
- (25) Göbel, H.:
Die Kopfschmerzen.
Springer, Berlin, 1.Auflage, 1997.
- (26) Gruenberger, J., L. Linzmeyer, H. Cepko, B. Saletu:
Pupillometrie im psychopharmakologischen Experiment.
Arzneim.Forsch./Drug.Res., 36 (1986) 141-146.
- (27) Gruenberger, J., L. Linzmeyer, M. Gruenberger, B. Saletu:
Pupillometry in Clinical Psychophysiological Diagnostics:
Methodology and Proposals for application in Psychiatry.
Isr. J. Psychiatry Relat. Sci., 29 (1992) 100-113.
- (28) Havanka – Kanninen, H., U. Tolonen, V.V.Myllylä:
Autonomic dysfunction in adult migraineurs.
Headache, 26 (1986) 425-430.

- (29) Headache Classification Committee of the International Headache Society:
Classification and diagnostic criteria for headache disorders,
cranial neuralgias and facial pain.
Cephalalgia, 8,7 (1988).
- (30) Heller, P.H., Perry, F.:
Autonomic components of human pupillary light reflex.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 31 (1990) 156-62.
- (31) Herman, P.:
The pupil and headaches.
Headache, 23 (1983) 102-105.
- (32) Hopf, Poeck, Schliack:
Neurologie in Praxis und Klinik.
Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, 1993, 536-549
- (33) Jensen, K., U. Abel:
Methodik diagnostischer Validierungsstudien.
Med. Klin., 94 (1999) 522-528.
- (34) Jones, R.:
Do woman and myopes have larger pupils?
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 31 (1990) 1413-1415.
- (35) Krziok, T., M. Gräf, S. Klaus:
Foto- und videographische Messungen des Dilatationsdefizits zur
Differentialdiagnose beim Horner Syndrom.
Ophthalmologie, 92 (1995) 125-131.
- (36) Lambert, G.A. , N. Bogduk, P.J. Goadsby, J.W. Duckworth, J.W. Lance:
Decreased carotid arterial resistance in cats in response to trigeminal
stimulation.
J. Neurosurg., 61 (1984) 307-315.
- (37) Lance, J.W.:
Mechanism and Management of Headache.
Butterworth, London, 1982.
- (38) Lehmann, L.J., C.A. Warfield, Z.H. Bajwa:
Migraine headache following stellate ganglion block for reflex
sympathetic dystrophy.
Headache, 36 (1996) 335-337.

- (39) Leijdekkers, M.L., J. Passchier:
Prediction of migraine using psychophysiological and personality measures.
Headache, 30 (1990) 445-453.
- (40) Loewenfeld, I.E.:
The pupil, anatomy, physiologie and clinical applications.
Wayne State University Press, Detroit, First Edition, 1993.
- (41) Loewenfeld, I. E.:
In: H. S. Thompson (Eds.), Topics in Neuro-Ophthalmology.
Williams and Wilkins, Baltimore, 1979.
- (42) Loewenfeld, I.E.:
Mechanisms of reflex dilatation of the pupil.
Documenta ophthalmologica, 12 (1958) 185-358.
- (43) Lowenstein, O., I.E. Loewenfeld:
Role of sympathetic and parasympathetic systems in reflex dilatation of the pupil.
Arch. Neurol. Psychiatry, 64 (1950) 313-340.
- (44) Mackensen, G.:
Die Pupille. In:
Axenfeld, Pau, Lehrbuch der Augenheilkunde.
Gustav Fischer, Stuttgart , 13. Auflage, 1992, 497-505.
- (45) McLaren, J.W., J.C. Erie, R.F. Brubaker:
Computerized analysis of pupillograms in studies of alertness.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 33 (1992) 671-676.
- (46) Melzack, R. , P.D. Wall:
Pain mechanisms: a new theory.
Science, 150 (1965) 971-979.
- (47) Micieli, G., M. Magri:
Electronic pupillometry for investigating pupil reactivity to different exteroceptive stimuli: applications and limits.
Funct. Neurol., 2 (1987) 529-538.
- (48) Mummenthaler, M., F. Regli:
Die Kopfschmerzen.
Thieme, Stuttgart, 1. Auflage, 1990.

- (49) Paul-Dauphin, A., F. Guillemin:
Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial.
Am. J. Epidemiol., 150 (1999) 1117-1127.
- (50) Piha, S.J., J.P. Halonen:
Infrared pupillometry in the assessment of autonomic function.
Diabetes Res. Clin. Pract., 26 (1994) 61-66.
- (51) Poeck, K., W. Hacke:
Neurologie.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 10. Auflage, 1998.
- (52) Pozzessere, G.E., E. Valle:
Pupillometric evaluation and analysis of light reflex in healthy subjects as a tool to study autonomic nervous system changes with aging.
Aging, 8 (1996) 55-60.
- (53) Pressman, M.R., M.A. DiPhillipo, J.M. Fry:
Senile Miosis: The Possible Contribution of Disordered Sleep and Daytime Sleepiness.
J. Gerontol., 41 (1986) 629-634.
- (54) Purvin, V.A.:
Adie's tonic pupil secondary to migraine.
J. Neuroophthalmol., 15 (1995) 43-44.
- (55) Rasmussen, B.K.:
Epidemiology of headache.
Cephalalgia, 15 (1995) 44-45.
- (56) Rubin, L.S., D. Graham, R. Pasker, W. Calhoun:
Autonomic nervous system dysfunction in common migraine.
Headache, 25 (1985) 40-48.
- (57) Schandry, R.:
Lehrbuch der Psychophysiologie.
Psychologie Verlags Union, München - Weinheim, 2. Auflage, 1989.
- (58) Schmidt, R.F., G. Thews:
Physiologie des Menschen.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York, 24. Auflage, 1990.

- (59) Schwingshandl, J., J.M. Simpson, K. Donaghue, M.A. Bonney, M. Silink:
Pupillary abnormalities in type I diabetes occurring during adolescence. Comparison with cardiovascular reflexes.
Diabetes Care, 16 (1993) 630-633.
- (60) Scott, J., E.C. Huskisson:
Graphic representation of pain.
Pain, 2 (1976) 175-184.
- (61) Siniatchkin, M., W.D. Gerber, P. Kropp, T. Voznesenskaya, A.M. Vein:
Are the periodic changes of neurophysiological parameters during the pain-free intervall in migraine related to abnormal orienting activity?
Cephalalgia, 20 (2000) 20-29.
- (62) Smith, S.A., S.E. Smith:
Bilateral Horner's syndrome: detection and occurrence.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 66 (1999) 48-51.
- (63) Stronks, D. L., J.H.M. Tulen, R. Verheij, F. Boomsma, D. Fekkes, L. Peppinkhuizen, G.W.H. Mantel, J. Passchier:
Serotonergic, catecholaminergic, and cardiovascular reaktions to mental stress in female migraine patients. A controlled study.
Headache, 38 (1998) 270-280.
- (64) Takeshima, T.:
Pupillary sympathetic hypofunction and asymmetry in muscle contraction headache and migraine.
Cephalalgia, 7 (1987) 257-262.
- (65) Theimann, H.:
Untersuchungen über die Häufigkeit bestimmter Erkrankungen in einer auswahlfreien Gruppe der Münchner Stadtbevölkerung.
Diss. Med. München, 1959.
- (66) Wachler, B.S., R.R. Krueger:
Agreement and repeatability of infrared pupillometry and the comparison method.
Ophthalmology, 106 (1999) 319-323.

- (67) Weiller, C., A. May, V. Limmroth:
Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.
Nat. Med., 1 (1995) 658-660.
- (68) Wernicke, C.:
Über hemiopische Pupillenreaction.
Fortschr. Med., 1 (1883) 49-53.
- (69) Wilhelm, H., B. Wilhelm, H. Lüdtke:
Pupillographie, Prinzipien und Anwendungsmöglichkeiten.
Z. prakt. Augenheilk., 17 (1996) 327-336.
- (70) Wilhelm, H., U. Schiefer:
Anisokorie und gestörte Lichtreaktion.
Ophthalmologe, 89 (1992) 35-36.
- (71) Wilhelm, H.:
Die Pupille und ihre Störungen.
Neurologen Tagung, Marburg Mai 1996.
- (72) Wilhelm, H.:
Pupille und retrogenikuläre Sehbahn.
Ophthalmologe, 93 (1996) 319-324.

7. ANHANG

1. Fragebogen für Probanden der Normwertstudie
2. Fragebogen für Probanden der Migränestudie
3. Kopfschmerzfragebogen nach H.Göbel
4. Normwertstudie des Pupillendurchmessers von I.E.Loewenfeldt
5. Eigene Normwerte des Pupillendurchmessers
6. Pupillendurchmesser der Kontrollgruppe der Migränestudie
7. Pupillendurchmesser der Probanden mit Migräne

Fragebogen für Probanden der Normwertstudie/Migränestudie

Untersuchungszeitpunkt (Datum/Uhrzeit):

Alter (Jahre):

Geschlecht:

Rauchen Sie? ja / nein

Menge pro Woche:

Trinken Sie Alkohol? ja / nein

Menge pro Woche:

Haben Sie eine Fehlsichtigkeit? ja / nein

Angabe in Dioptrien:

Leiden sie zur Zeit an einer Krankheit (z.B. Diabetes Mellitus, Gefäßkrankheiten, Depression)? ja / nein

Art der Erkrankung:

Dauer der Erkrankung:

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? ja / nein

Präparat:

Dauer der Einnahme:

Haben Sie in den letzten Tagen Medikamente eingenommen? ja / nein

Präparat:

Dauer der Einnahme:

Haben Sie zur Zeit Schmerzen? (Zahn, Regelbeschwerden, Migräne) ja / nein

Leiden Sie an Schlafstörungen? ja / nein

Fühlen Sie sich ausgeschlafen? ja / nein

Sind Sie gerade einer belastenden Situation ausgesetzt? ja / nein

Fragebogen für die Probanden der Migränestudie

Datum:

Wie lange ist der letzte Anfall her?

Wie behandeln Sie den Migräneanfall?

Nehmen Sie ein Medikament zur Prophylaxe ein? ja / nein

Welches:

Behandeln Sie den Kopfschmerz mit einer anderen Methode? ja / nein

Methode:

Auf welcher Seite tritt der Kopfschmerz meistens auf ? links/rechts

Auf welcher Seite trat der Kopfschmerz zuletzt auf? links/rechts

Haben sie zusätzlich neurologische Ausfälle
(Sehbehinderung, Kribbeln o.ä.)? ja / nein

Tritt der Kopfschmerz in Zusammenhang mit der Regel auf? ja / nein

Tränen dabei die Augen, läuft die Nase
oder hängt das Augenlid nach unten? ja / nein

Tritt der Kopfschmerz bei Husten, Druck oder Kälte auf? ja / nein

Tritt bei Ihnen ein Kopfschmerz über wenige Sekunden auf? ja / nein

Haben Sie einen Auslöser bemerkt? ja / nein

Welchen:

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Bauer, Barth, Basler, Bolm, Braune, Bühler, Christiansen, Daut, Effendy, Eissele, Feiber, Feuser, Fruhstorfer, Geus, Görg, Happle, Hesse, Himmelmann, Höffken, Kälble, Kaluza, Kälble, Kern, Kleine, Klose, Koolman, Krieg, Kroll, Lammel, Lang, Leppek, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Oertel, Remschmidt, Richter, Rosenow, Röhm, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schneider, Schmitz, Schüffel, Seitz, Slenczka, Sommer, Sturm, Töllner, Vohland, Wagner, Walthers, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Vogelmeier, v.Wiechert.

Mein Dank gilt dem Chefarzt der neurologischen Abteilung des evangelischen Krankenhauses Tannenhof in Remscheid

Herrn Privat-Dozent Dr. med. H.-J.Braune

für das Überlassen des Themas, seine Diskussionsbereitschaft und sein Interesse an der Arbeit.

Herrn Dr. med. Himmelmann

gilt mein besonderer Dank für die stetige Betreuung, Kritik und die statistische Beratung der Arbeit.

Herrn Privat-Dozent Dr. med. K. Schepelmann

Oberarzt der neurologischen Klinik in Marburg danke ich für die Hilfe beim Rekrutieren der Probanden.

Herrn cand. med. L. Bonowski

danke ich für das gemeinsame Arbeiten und die Motivationshilfe.

Beantworten Sie bitte folgende Fragen:

Treten bei Ihnen Kopfschmerzen auf, die so oder ähnlich aussehen?



- Dauer ohne Behandlung: 4 bis 72 Stunden
- anfallsweises Auftreten, zwischen den Anfällen keine Kopfschmerzen
- einseitiges Auftreten
- pochender, pulsierender oder hämmernder Schmerz
- Übelkeit, Erbrechen, Lärm- oder Lichtempfindlichkeit können den Schmerz begleiten

Falls bei Ihnen solche oder ähnliche Kopfschmerzen auftreten, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen. Treten solche Kopfschmerzen bei Ihnen nicht auf, setzen Sie bitte die Beantwortung bei der Frage 13 fort.

1

Dauern diese Kopfschmerzanfälle 4 bis 72 Stunden an, wenn Sie kein Medikament einnehmen oder eine Behandlung erfolglos bleibt?

☐ JA ☐ NEIN

2

4

Können diese Kopfschmerzen Ihre übliche Tagesaktivität erheblich beeinträchtigen?

☐ JA ☐ NEIN

5

Können diese Kopfschmerzen beim Treppensteigen oder durch andere körperliche Aktivität verstärkt werden?

☐ JA ☐ NEIN

6

Können diese Kopfschmerzen von Übelkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

7

Können diese Kopfschmerzen von Erbrechen begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

8

Können diese Kopfschmerzen von Lichtempfindlichkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

9

Können diese Kopfschmerzen von Lärmempfindlichkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

10

Sind bei Ihnen schon mindestens fünf Kopfschmerzanfälle aufgetreten, die der Beschreibung entsprechen?

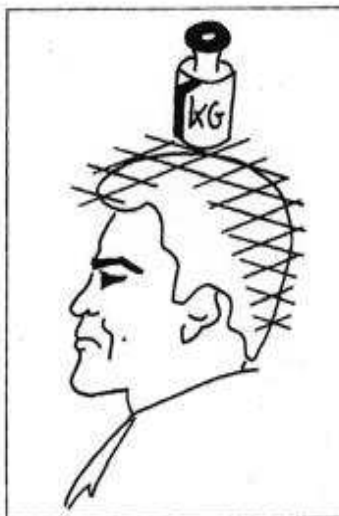
☐ JA ☐ NEIN

11

Wie lange leiden Sie an solchen Kopfschmerzanfällen? Geben Sie bitte die entsprechende Anzahl in Jahren an:

13

Treten bei Ihnen Kopfschmerzen auf, die man wie folgt beschreiben kann?



- Dauer ohne Behandlung: 30 Minuten bis 7 Tage
- beidseitiges Auftreten
- kann anfallsweise oder täglich auftreten
- drückender, ziehender, dumpfer Schmerz
- kein Erbrechen oder starke Übelkeit

Falls bei Ihnen solche oder ähnliche Kopfschmerzen auftreten, beantworten Sie bitte die folgenden Fragen. Treten solche Kopfschmerzen bei Ihnen nicht auf, ist die Befragung abgeschlossen.

14

Dauern diese Kopfschmerzen gewöhnlich 30 Minuten bis maximal 7 Tage an, wenn Sie kein Medikament einnehmen oder eine Behandlung erfolglos bleibt?

☐ JA ☐ NEIN

15

Können diese Kopfschmerzen einen

17

Können diese Kopfschmerzen bei Ihnen beidseitig auftreten?

☐ JA ☐ NEIN

18

Bleiben diese Kopfschmerzen durch körperliche Aktivitäten (z.B. Treppensteigen) unbeeinflusst?

☐ JA ☐ NEIN

19

Können diese Kopfschmerzen von Übelkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

20

Können diese Kopfschmerzen von Erbrechen begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

21

Können diese Kopfschmerzen von Lichtempfindlichkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

22

Können diese Kopfschmerzen von Lärmempfindlichkeit begleitet werden?

☐ JA ☐ NEIN

23

Sind bei Ihnen schon mindestens zehn Kopfschmerzanfälle aufgetreten, die der angegebenen Beschreibung gleichen?

☐ JA ☐ NEIN

24

An wievielen Tagen pro Monat leiden Sie durchschnittlich an solchen Kopfschmerzanfällen? Geben Sie bitte die entsprechende Anzahl an:

..... TAGE

Pupillendurchmesser nach drei Minuten Dunkeladaptation

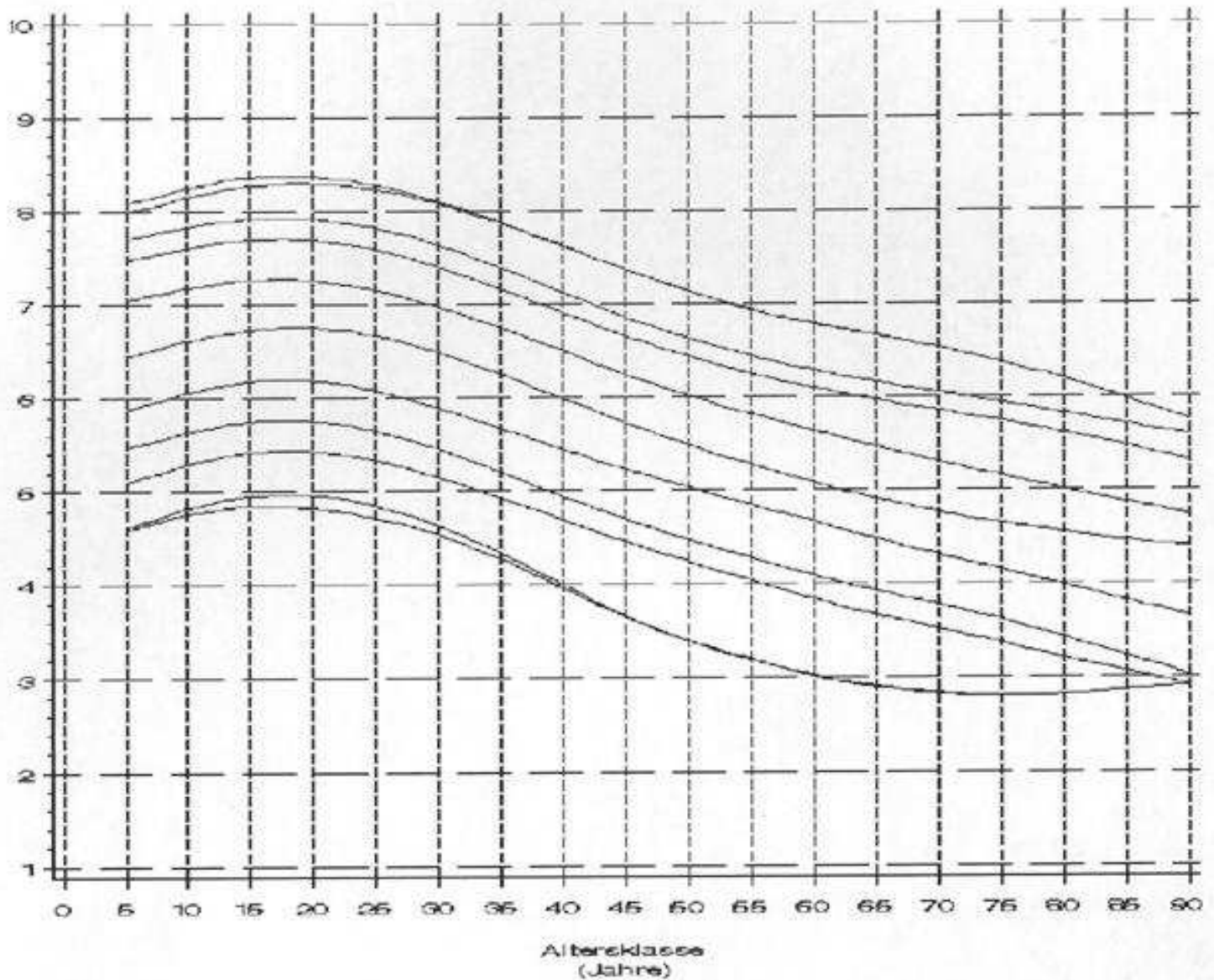


Abb.2.12. Perzentilenkurve des Pupillendurchmessers in Millimeter nach drei Minuten Dunkeladaptation bei 1263 Probanden, eine Messung auf jeder Seite
I.E.Loewenfeld in Topics in Neuro-Ophthalmology, H.S. Thompson et al., Eds.
(Baltimore: Williams and Wilkens, 1979).

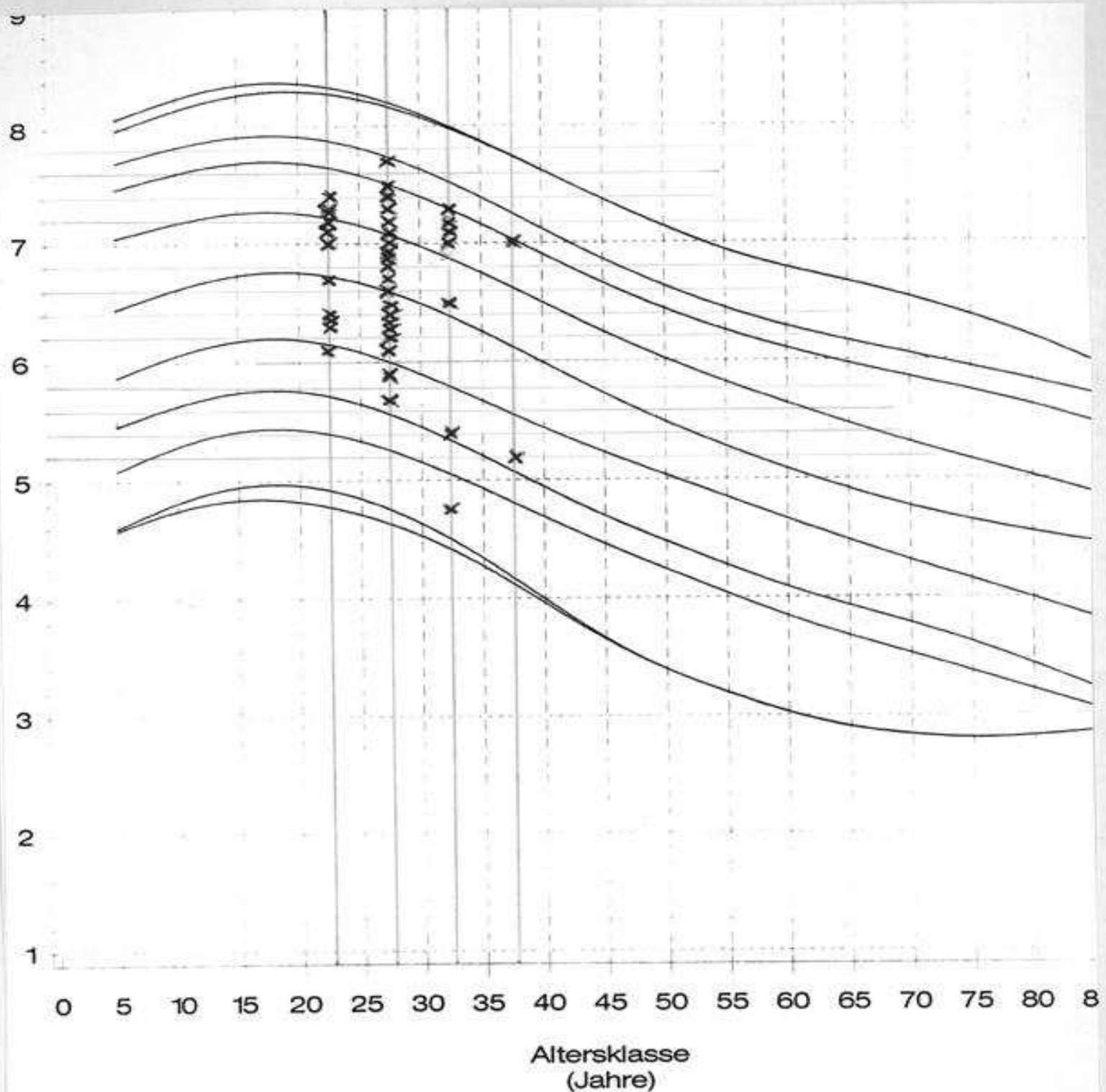


Abb.3.2. Kontrollgruppe der Messung von 42 Probanden nach vier Minuten Dunkeladaptation. Messung beidseitig je 4 mal.

Perzentilenkurve des Pupillendurchmessers in Millimeter nach drei Minuten Dunkeladaptation bei 1263 Probanden,
 I.E.Loewenfeld in Topics in Neuro-Ophthalmology, H.S. Thompson et al., Eds.
 (Baltimore: Williams and Wilkens, 1979).

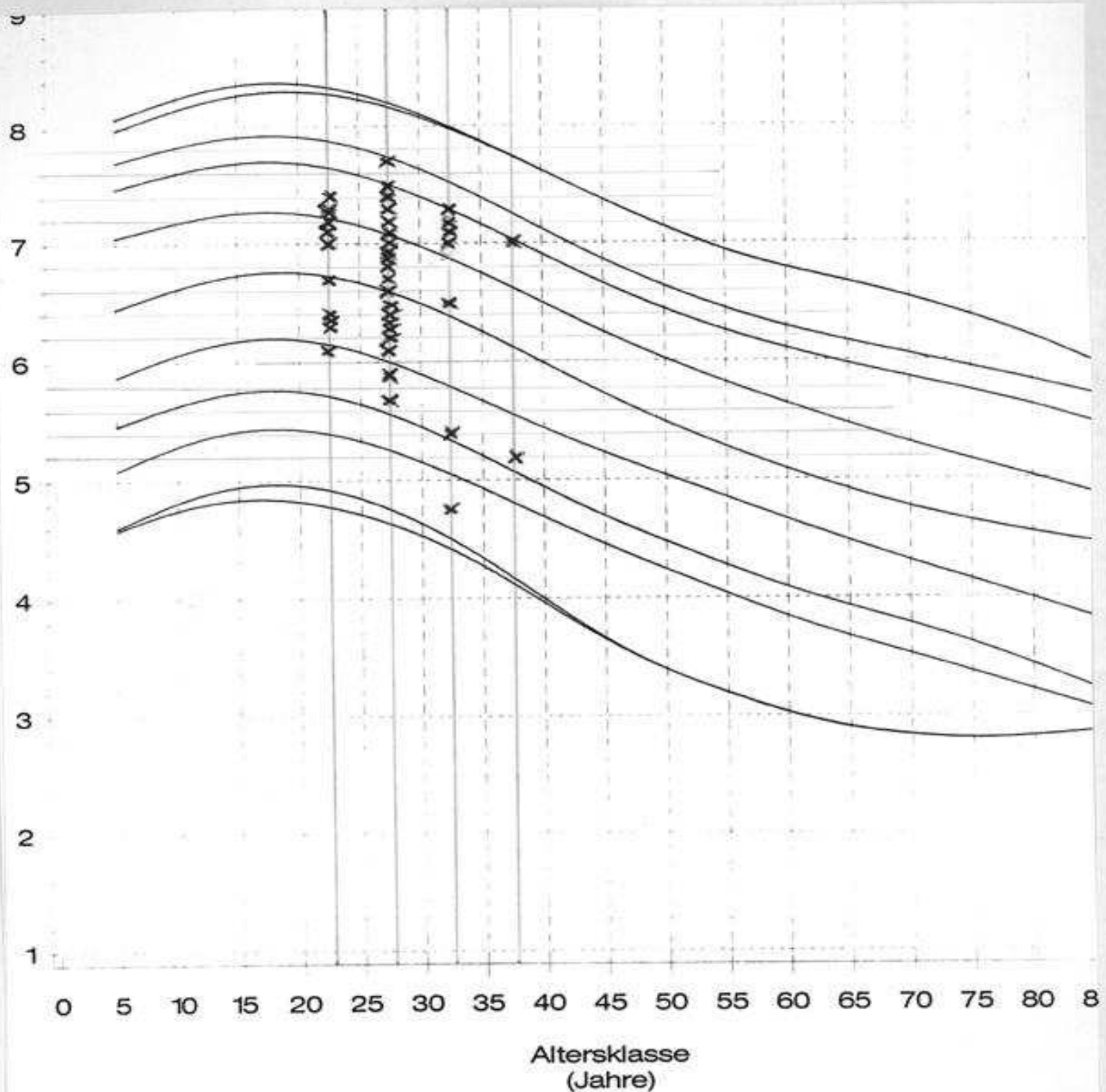


Abb.3.2. Kontrollgruppe der Messung von 42 Probanden nach vier Minuten Dunkeladaptation. Messung beidseitig je 4 mal.

Perzentilenkurve des Pupillendurchmessers in Millimeter nach drei Minuten Dunkeladaptation bei 1263 Probanden,
 I.E.Loewenfeld in Topics in Neuro-Ophthalmology, H.S. Thompson et al., Eds.
 (Baltimore: Williams and Wilkens, 1979).

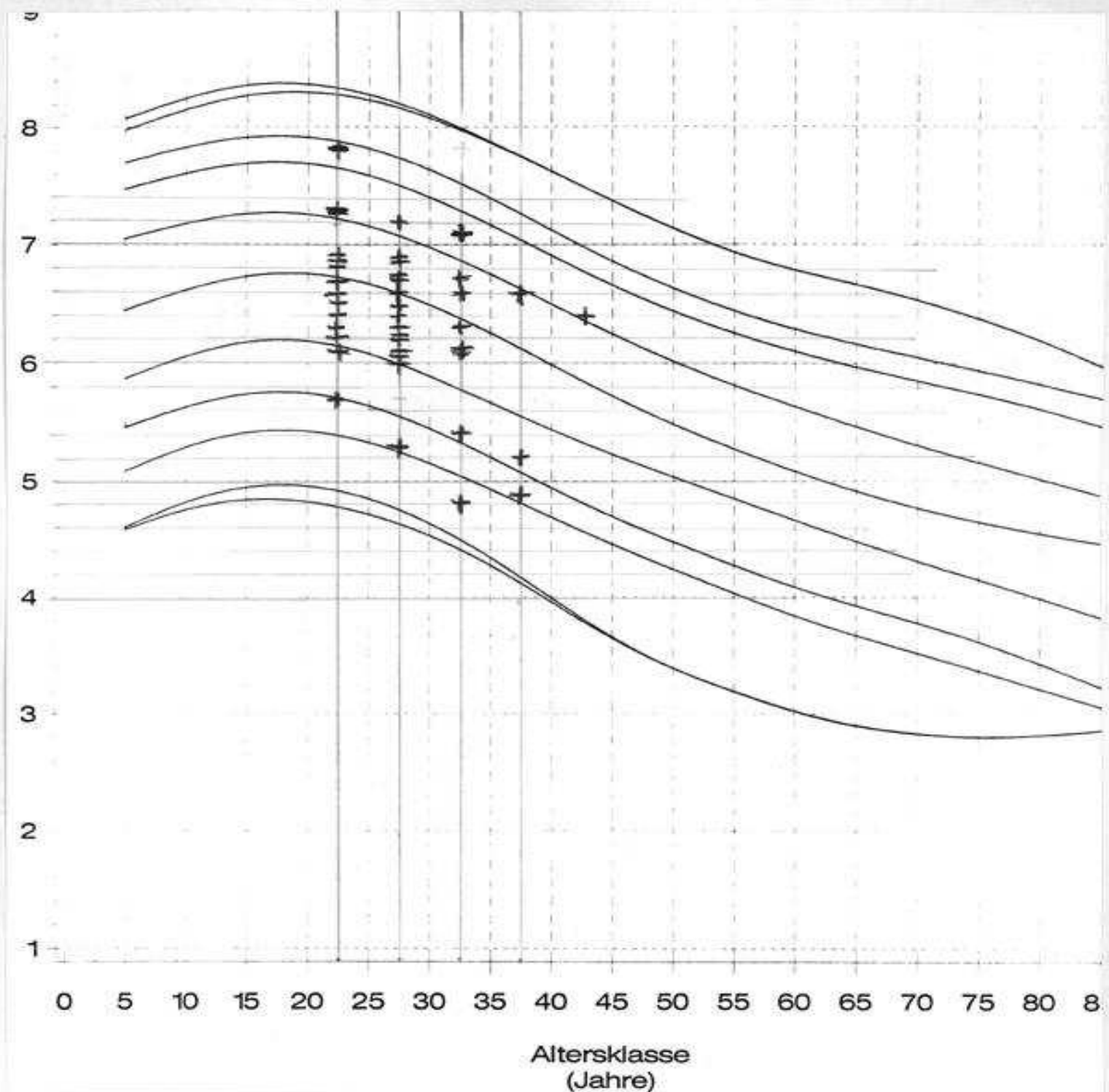


Abb.3.3. Patienten mit Migräne, Pupillendurchmesser in Millimeter von 42 Probanden nach vier Minuten Dunkeladaptation. Messung beidseitig je 4 mal.

Perzentilenkurve des Pupillendurchmessers in Millimeter nach drei Minuten Dunkeladaptation bei 1263 Probanden,
 I.E.Loewenfeld in Topics in Neuro-Ophthalmology, H.S. Thompson et al., Eds.
 (Baltimore: Williams and Wilkens, 1979).